Aus der II. Medizinischen Klinik, München
(Prof. Dr. A. Schittenhelm)

Vergleichende Zusammenstellung der Pathogenese einiger Viruskrankheiten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
einer hohen medizinischen Fakultät
der Münchner Universität

eingereicht von

René Funes
El Salvador (Zentralamerika)

1939

DRUCKEREI UND VERLAG WISSENSCHAFTLICHER WERKE
KONRAD TRILTSCH, WÜRZBURG-AUMÜHLE

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent: Oberarzt Dr. F. D. Höring
Co-Referent: Prof. Dr. A. Schittenhelm

Meiner lieben Mutter in Erinnerung,
meinem Vater in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548311_0173

Einleitung.

In der großen Gruppe der Infektionskrankheiten gibt es solche bei Menschen, Tieren und Pflanzen, deren Erreger man weder zu der Gruppe der Bakterien noch zu den Protozoen zählen kann. Man hat für diese Erkrankungen den Namen „Viruskrankheiten" gewählt und das diese Infektionen hervorrufende Agens als „ultravisibles, filtrierbares Virus" bezeichnet. Diese Erreger lassen sich nicht im Mikroskope nachweisen und besitzen die Fähigkeit, die feinsten Filter zu passieren. Die Bezeichnung als filtrierbares Virus besteht allerdings nicht ganz zurecht, insofern es einige, an sich nicht filtrierbare Bakterien gibt, die in filtrierbarer Form vorkommen. Verschiedene Namen sind für diese Erreger von Krankheiten vorgeschlagen worden wie z. B. unsichtbare Mikroben, Ultramikroben, zytotropische Vira usw. — Inwieweit diese Namen die Eigenschaften des Infektionsstoffes treffen, soll hier nicht diskutiert werden. Es scheint jedoch vorteilhaft, die Benennung „filtrierbares Virus" weiterhin zu gebrauchen, da sie sich durch die Tradition in der medizinischen Literatur fest eingebürgert hat und neue Namen nur zu leicht Verwirrungen bringen könnten.

Außer der Fähigkeit, durch feinste Filter hindurchzudringen, haben die Erreger der Viruskrankheiten noch andere gemeinsame Eigenschaften, die Veranlassung geben, sie zu einer großen Gruppe zusammenzufassen. Diese gemeinsamen Eigenschaften sind vor allem:

I. Hinterlassung einer dauernden Immunität, bei der Mehrzahl der Krankheiten nach einmaligem Überstehen derselben.
II. Unmöglichkeit auf gewöhnlich gebräuchlichen Nährböden gezüchtet zu werden.
III. Bei manchen von ihnen Infektiosität während des Inkubations- und Prodromalstadiums.

Vor allem scheint es wichtig, den Aufenthaltsort der Erreger im Organismus, ihre Organotropien und Organlokalisationen bei den verschiedenen Krankheiten zu vergleichen; denn in dieser Weise ist es möglich, sie in Unterabteilungen zu trennen, je nach der Ähnlichkeit der Eigenschaften der Vira.

In den nachfolgenden Darlegungen soll nun von jeder Krankheit die Art der Übertragung, das Vorkommen des Erregers während der Inkubationszeit, während der Verbreitung im Organismus erörtert und der Nachweis desselben im Blut, Gewebe, in Sekreten und Exkreten, sowie seine Organlokalisationen und Organotropien besprochen werden.

Die vorliegende Untersuchung kann nicht erschöpfend sein, soll aber durch eine kurze Übersicht über den heutigen Stand der Ansichten in der Literatur das Wesentliche hervorheben.

Hauptteil.

Es wird vorteilhaft sein, wenn wir bei der Beschreibung der Viruskrankheiten in den folgenden Kapiteln versuchen, als Einteilungsprinzip die bei den experimentellen und klinischen Beobachtungen in den Vordergrund tretende Beteiligung einzelner Organsysteme zugrunde zu legen.

Fleckfieber.

Im Jahre 1910 gelang Nicolle der Nachweis, daß das Fleckfieber durch eine Kleiderlaus (Pediculus vestimenti) übertragen wird, und daß sich die Erreger im Blute des Erkrankten befinden. (Durch Verabreichung von 1 ccm Blut eines erkrankten Menschen, ließ sich die Krankheit nach 13tägiger Inkubationszeit übertragen.) Mit Conseil konnte er beweisen, daß der Mensch während der ganzen Dauer des Fiebers das Virus im Blute beherbergt, daß es aber vor dem Fieberausbruch und nach dem Fieberabfall nicht im Blute vorhanden zu sein scheint. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist also das Virus während der Inkubationszeit nicht im Blute vorhanden. Während der Fieberperiode dagegen scheint das Virus sich in den Leukozyten zu befinden. Diese Angaben werden auch von Ricketts und seinen Mitarbeitern Russel und Wilder bestätigt. Diese Autoren berichten ferner, daß sie im Darmtraktus von Läusen Fleckfieberkranker die Anwesenheit von polargefärbten Mikroorganismen, welche die Kontrolltiere nicht hatten, feststellen konnten. Prowazek fand ähnliche Körperchen in den Leukozyten. Hegler konnte diese Körperchen auch in Läusen Fleckfieberkranker nachweisen. Diese Gebilde hatten rundliche oder wetzsteinförmige Gestalt und befanden sich meist an der Zellgrenze. Der bekannte brasilianische Forscher da Rocha-Lima nannte diese Körperchen Rickettia-Prowazeki.

Entgegen den Ansichten von Nicolle-Conseil und Prowazek behauptet Ségal, daß nicht die weißen Blutkörperchen, sondern die Blutplättchen das Fleckfieber-Virus binden. Diese Behauptungen werden durch die Angaben von Kuczinsky bestätigt. Nach diesen bestehen besondere Beziehungen zwischen Megakariozyten (Stammzellen der Blutplättchen) und dem Fleckfieberprozeß, was zu einem Verfall der Megakariozyten führt.

Von Friedberger ist als Erreger des Fleckfiebers der sog. Proteus X 19 angesehen worden. Dieser wurde von Weil und Felix im Urin und im Blute Fleckfieberkranker gefunden. Proteus X 19 zeigt eine spezifische Agglutinationsreaktion Fleckfieberfällen gegenüber. Bei der Fleckfieberagglutination haftet nämlich nach Weil und Felix die Spezifität ebenso an den Antikörpern, wie am bakteriellen Antigen. Die Agglutination tritt deshalb auf, weil der Proteus X 19 ausschließlich im Fleckfieberkranken vorkommt und daselbst eine spezifische Tätigkeit entfaltet. Im Gegensatz zu Friedberger, der Proteus X 19 als Erreger des Fleckfiebers ansieht, verhalten sich Weil und Felix dieser Frage gegenüber sehr zurückhaltend.

Die Weil-Felix'schen Proteuskulturen werden nur bei einem kleinen Prozentsatz der Fleckfieberkranken erzielt, und Dienes gelang es sogar, diesen Bazillus bei nicht fleckfieberkranken Personen aufzufinden. Zusammenfassend kann man sagen, daß der Weil-Felix'sche Bazillus als Erreger des Fleckfiebers kaum in Frage kommen kann. Dagegen muß man damit rechnen, daß die Rikettsia-Prowazeki der wirkliche Erreger ist.

Was die Anwesenheit in anderen Organen betrifft, so konnte dies bis jetzt noch nicht restlos geklärt werden. Bauer behauptet, in allen Organen Herde gefunden zu haben und bezeichnet das Fleckfieber als eine Systemerkrankung der kleineren und präkapillaren Arterien. Hansen fand in den Organherden intracellulär gelagerte diplobazillenartige Körperchen, die sich streng auf die spezifischen Herde beschränken und oft die ganzen Zellen ausfüllen. Dasselbe wird von Töpfer behauptet. Sikl fand die Rickettsien in den Hautherden und Sangiorgi will im Blute aus einer Stichwunde in eine Hautstelle, wo eben die ersten Anzeichen des Exanthems auftraten, Rickettsien durch Färbung nach Giemsa nachgewiesen haben. Auch aus den Berichten von Wolbach und Todd geht hervor, daß sie Parasiten in exzidierten Roseolen gefunden haben. Jaffe gelang es, Rickettsien in den Ganglienzellen fleckfieberkranker Menschen zu beobachten. Der Parasit soll aus der Blutbahn von den Endothelien phagozytiert werden und dort Nekrose und Entzündung hervorrufen.

Man darf aber nicht übersehen, daß all diese Funde von rickettsienartigem Gebilde in den verschiedenen Organen noch nicht als endgültig angesehen werden dürfen.

Bezüglich der Dauer der Ansteckungsgefahr steht fest, daß der Fleckfieberkranke die Infektion nur während der Fieberperiode weitergeben kann und vor allem auf der Höhe der Erkrankung, weil sich hier das Virus im Blute befindet. Es geht daraus hervor, daß das Virus während der Inkubation und der Rekonvaleszenz sich nicht übertragen läßt. Nach all diesen Erhebungen ist also

eine Übertragungsmöglichkeit des Virus während der Stadien der Inkubation oder Rekonvaleszenz nicht gegeben.

Zum Schlusse wäre noch einmal hervorzuheben, daß der Hauptsitz des Virus im Blute die Leukozyten sind, obwohl auch die Blutplättchen als solcher angesehen werden und daß der Erreger in den Organen eine ausgesprochene Vorliebe für die kleinen und präkapillaren Arterien zeigt, dagegen ist das Vorhandensein desselben in den Roseolen der Haut bis jetzt nicht einwandfrei bewiesen worden.

Fünftagefieber.

Töpfer hat als einer der ersten im Läusemagen nach dem Erreger der Febris Quintana gesucht und stäbchenförmige Körperchen gefunden, die den bei Fleckfieber gesehenen Rickettsien glichen. Dadurch wurde der Verdacht bestätigt, daß beim Fünftagefieber ähnlich wie beim Fleckfieber die Läuse für die Übertragung in Betracht kommen. Diesen Verdacht haben Werner und His schon früher geäußert. His und seine Schüler, Jungmann und Kuczinsky sowie auch Wentzler und Bengler und später da Rocha-Lima konnten auch diese Befunde bestätigen. Kuczinsky und Jungmann konnten fernerhin noch feststellen, daß die oben erwähnten Gebilde auch im Blute Erkrankter zu finden sind, was auch Schittenhelm und Schlecht gelang. Werner und Bengler injizierten sich, um den genauen Nachweis zu erbringen, gegenseitig 2,5 ccm Quintanablut. Nach 20 bezw. 30 Tagen entstand bei Beiden eine typische Quintana mit allen charakteristischen Erscheinungen des Fiebers. Es war damit deutlich erwiesen, daß das Virus im Blute enthalten ist, und daß bei intramuskulärer Injektion nach etwa drei Wochen langer Inkubation in einem anderen Menschen die Krankheit zur Entwicklung gebracht werden kann. Der natürliche Weg, den das Virus zum Eindringen in den Körper nimmt, ist in der weitaus größten Zahl der Fälle die Haut. Doch können auch Infektionen durch die Schleimhäute zustande kommen. So gelang einer amerikanischen Kommission eine Übertragung durch die Konjunktiva. Dagegen erwies sich eine Infektion durch die Urethra als unmöglich. Die Einbringung des Virus in den Mund und die Verabfolgung in Speisen und Getränken führten ebenfalls nicht zu Erkrankungen.

Was die Fieberphase anlangt, innerhalb deren Blutübertagungen erfolgreich waren, so ist es bemerkenswert, daß Infektionsversuche, bei denen das Blut innerhalb der ersten 12 Stunden des Fiebers entnommen wurde, nicht gelangen, daß also das Virus in dieser ersten Phase dem Anscheine nach noch nicht im Blute

kreist und wahrscheinlich auch während der Inkubationszeit im Blute nicht vorhanden ist.

Über die Lokalisation des Erregers im Körper ist Bruce auf Grund seiner Untersuchungen der Ansicht, daß sich die von Töpfer gesehenen Körperchen im Blutplasma — nicht im Serum — und zwar extrakorpuskulär befinden. Durch Barnad gelang ihr Nachweis durch die Dunkelfeldbeleuchtung. Eine Bestätigung des Vorhandenseins von Spirochaeten und anderen Organismen im Blute, die als Erreger von einzelnen Autoren angenommen wurden, ließ sich nicht erbringen. Die Körperchen selbst kann man auch in frischen Blutausstrichen und durch die Methode des dicken Tropfens nachweisen. Jungmann und Kuczinsky stellten ausgedehnte Versuche mit Läusen an; sie ließen diese an Kranken, in deren Blut Parasiten gefunden worden waren, saugen, — schon einige Stunden später waren die Erreger im Inhalt des Mitteldarms der Läuse festzustellen. Die Befunde, die Jungmann und Kuczinsky beim wolhynischen Fieber erheben konnten, weisen eine große Ähnlichkeit mit den Feststellungen, die da Rocha-Lima an Fleckfieberläusen machen konnte, auf. (Jungmann und Kuczinsky bezeichnen den Erreger des 5-Tage-Fiebers als Rickettsia wolhynica.) Die Untersuchungen da Rocha-Limas über Fünftagefieber erbrachten bei den Läusen der Febris wolhynica einen hohen Prozentsatz positiver Resultate, indem sich Rickettsien im Verdauungskanal der Läuse nachweisen ließen. Sehr häufig jedoch konnte er in Kontrollversuchen die gleichen Rickettsien bei gesunden Läusen finden. Er nannte sie deshalb Rickettsia pediculi.

Die Übertragung mit Serum allein und mit gewaschenen Erythrozyten mißglückte den englischen Forschern Mc Nee Renshaw und Brunt. Die Versuche der englisch-amerikanischen Quintanakommission, die Krankheit mit Gesamtblut zu übertragen, waren größtenteils positiv, wobei sich die intravenöse Impfung der intramuskulären und besonders der subcutanen überlegen zeigte. Plasmaübertragungen waren in allen 7 Fällen in denen sie vorgenommen wurden, positiv. Das Plasma wurde durch Abzentrifugieren gewonnen. Negativ dagegen waren Serumübertragungsversuche dieser Kommission, was die Richtigkeit der Experimente der englischen Forscher bestätigt. Es hat somit den Anschein, als wenn durch den Vorgang der Defibrinierung der Erreger aus dem Plasma entfernt, und damit das fibrinfreie Serum steril wird. Die roten Blutkörperchen dreimal gewaschen, erwiesen sich in 3 von 4 Übertragungsversuchen infektiös, wobei, wie die Kommission selbst mitteilt, zweifelhaft bleiben muß, ob das Virus tatsächlich in den Erythrozyten enthalten ist, da die völlige Ent-

fernung des Plasmas von den Erythrozyten durch die Waschung nicht sicher gestellt erscheint.

Nach Schittenhelm, da Rocha-Lima und Schilling kann man die Befunde im Patientenblute auch anders deuten, denn bei einer großen Anzahl von Untersuchungen ergab sich, daß dieselben oder gleichartige Gebilde auch im Blute gesunder oder an anderen Krankheiten leidender Menschen gefunden werden konnten.

Was das Vorhandensein des Quintanavirus in den Exkreten der Kranken betrifft, erwiesen sich Sputum und Speichel als wenig infektiös; es war von 4 Versuchen nur 1 positiv. Dagegen war der Harn Erkrankter, in die Haut Gesunder verrieben, bei 8 Versuchen 5 mal positiv, eine Feststellung, die erstmalig da Rocha-Lima machte und die vielleicht epidemiologisch von Wichtigkeit ist. Im Gegensatz hierzu war Fäkalienmaterial von kranken Menschen nicht ansteckend.

Weil das Krankheitsbild in erster Linie von neuralgischen und rheumatischen Symptomen beherrscht wird, haben Schlecht und Schittenhelm die Krankheit als „Febris neuralgica" bezeichnet. — Die Annahme, daß es sich um neuralgische Erscheinungen handelt, läßt sich durch den Befund am Nervensystem stützen. Denn man findet häufig z. B. Druckempfindlichkeit bestimmter Nervenstämme und Nervenaustrittstellen, wie am N. tibialis, Intercostalis XI, Ischiadicus und Supraorbitalis (Schittenhelm, Schlecht).

Stephan, Sittmann, Dorendorf und Goldscheider weisen darauf hin, daß ähnliche rheumatische Beschwerden auch bei Typhus und anderen Infektionskrankheiten auftreten. Schittenhelm dagegen ist der Ansicht, daß diese, abgesehen von der Influenza kaum irgendwo anders in so ausgedehntem Maße und mit so charakteristischen Lokalisationen vorkommen.

Über die Dauer der Anwesenheit des Virus im Blute Erkrankter und über die Dauer der Ansteckungsgefahr ist folgende Feststellung der amerikanischen Kommission von Interesse: Es zeigte sich, daß noch 298 bezw. 442 Tage nach Fieberbeginn Übertragungen mit Quintanarekonvaleszentenblut möglich waren, also in einer Zeit, in der längst alle klinischen Erscheinungen abgeklungen waren. Allerdings wurde diese Feststellung nicht durch direkte Blutübertragung gemacht, sondern durch Verreibung von Exkrementen solcher Läuse, die an Quintanagenesenen gesogen hatten.

Aus Obigem geht hervor, daß das Fünftagefiebervirus während der Inkubationszeit und der ersten 12 Stunden des Fiebers im Blute nicht vorhanden ist, dagegen ist es während der Rekonvaleszenz noch lange Zeit im Blute nachweisbar. Der Erreger

dürfte seinen Hauptsitz im Blutplasma, nicht im Serum und nicht in den Blutzellen, haben.

Trotzdem das Krankheitsbild von nervösen und rheumatischen Beschwerden beherrscht wird, liegen noch keine Untersuchungen über die Anwesenheit des Infektionsstoffes in den Nerven und im Gehirn vor.

Dengue.

Die Dengue wird durch eine Stechmücke (Stégomyia) übertragen. Der Erreger ist wahrscheinlich ein filtrierbares Virus, da auch Blut, das durch Berkefeldkerzen filtriert war, sich noch virulent zeigte. Couvy hat die Hypothese geäußert, daß es sich bei dem Erreger nicht um ein filtrierbares Virus handelt, sondern um eine Leptospira; er hat 1920 eine solche in Beirut, und Gomez de Varia 1923 ebenfalls eine in Brasilien beschrieben. Die Spirochaeten waren mit 2—3 Windungen ausgezeichnet, im Blute traten sie vor dem Fieberbeginn auf, und hielten sich dort 24 Stunden lang. Diese Gebilde, auf Kaninchen übertragen, erzeugten typische dengueähnliche Symptome. Auch Girard hat angeblich in Dakar Spirochaeten im Blute Denguekranker gefunden und Khouri berichtet, daß er ähnliche Gebilde im Harne zweier Patienten gefunden habe. Der Nachweis wurde nur in einzelnen Fällen geführt, sodaß der Zusammenhang der Spirochaeten mit der Dengue angezweifelt werden kann. Die Nachprüfungen von Manoussakis, Conseil und Durand, Chandler und Rice, Kliger, Ashburn und Kliger, Harris und Duval sind völlig negativ verlaufen, und Couvy selbst hat später keinen Versuch gemacht, seine Behauptungen durch genauere Untersuchungen zu beweisen.

Der Weg, den das Virus zum Eindringen in den Körper nimmt, ist immer die Haut. Die Krankheit wird durch den Stich der Mücke weiter übertragen. Eine Infektion von Mensch zu Mensch ist nie beobachtet worden.

Der Erreger kreist während der ersten Tage, nach Beginn des Fiebers im Blute der Kranken und kann durch Verimpfung desselben auf gesunde Menschen übertragen werden. Ob sich bei der Versuchsperson eine manifeste Erkrankung einstellt, hängt von mehreren Umständen ab, so z. B. vom Stadium der Krankheit, in welchem sich der Blutspender befindet. Bei intravenöser Überimpfung eines am 3. bis 4. Krankheitstage entnommenen Blutes, brachte sie, wie es Ashburn und Craig berichten, regelmäßig positive Resultate. In einem Fall war die Krankheit schon fast überstanden und das Blut erwies sich als keimhaltig. Aus zahlreichen Versuchen schließen Autoren, wie Blanc, Camino-

petros und Manoussakis, daß die Ansteckungsfähigkeit des Blutes von Denguekranken sehr wahrscheinlich am ersten Krankheitstag am höchsten ist und gegen den 3. und 4. Tag abnimmt. Die gleichen Autoren hatten in einer Versuchsserie von 5 Experimenten, bei welchem sie je 1 ccm Blut, am 3. Krankheitstage entnommen, subcutan überimpften, durchwegs Mißerfolge zu verzeichnen und wollen sich dieses Versagen durch die Versuchsbedingungen (Dosis, Einverleibungsart) erklären. Das Blut aus späteren Phasen der Krankheit schien nicht mehr zu Experimenten geeignet zu sein. Die funktionelle Unabhängigkeit der Blutinfektiosität vom Ablauf des Krankheitsprozesses scheint nicht völlig gesetzmäßig zu sein, sondern von Fall zu Fall zu wechseln. Damit würde es auch übereinstimmen, daß Stègomyien, die Blut von Kranken am 3. Tage des Fiebers saugen, häufig nicht mehr infiziert werden (Siler, Hall, Hitchens und H. Kamul), während andere Patienten noch am 3. bis 4. Tage für die Mücken infektiös sind (Siler, Hall und Hitchens, Chandler und Rice).

Eine bedeutende Rolle spielt ferner in den Übertragungsversuchen die Menge des injizierten Blutes, bezw. Serums. Ashburn und Craig, Chandler und Rice hatten mit 1 ccm infiziertem Blut positive Ergebnisse. Blanc, Caminopetros und Manoussakis empfehlen dagegen, um sichere Resultate zu erzielen, die intravenöse Einspritzung von 6—10 ccm frischen Blutes oder von entsprechend großen Serummengen (3—5 ccm). Bei der Überimpfung kleiner Dosen kann die Erkrankung abortiv verlaufen (Ashburn und Craig) oder eine völlig symptomlose Infektion (Blanc, Caminopetros und Manoussakis) hervorrufen. Ferner hängt der Übertragungserfolg vom Applikationsmodus ab, wie daraus hervorgeht, daß eine intravenöse Verabreichung sicherer zu wirken scheint, als eine subkutane. Schließlich ist noch die Individualität der geimpften Versuchsperson zu berücksichtigen. Blanc, Caminopetros und Manoussakis injizierten zwei Versuchsindividuen mit Dengueserum intravenös, das eine erkrankte, das andere blieb symptom- und fieberfrei. Es ließ sich aber durch Verimpfung des Blutes der symptomfreien Versuchsperson auf eine dritte Person eine Infektion erzeugen.

Die Zwischenzeit von Blutinfektion und Fieberbeginn geben die einzelnen Autoren verschieden an. Ashburn und Craig rechnen als Mitte drei Tage, selten 5—7 Tage, Blanc, Caminopetros und Manoussakis drei Tage, selten 5—8 Tage. Aus den Beobachtungen dieser Autoren läßt sich entnehmen, daß während der Inkubationszeit das Virus im Blute nicht vorhanden zu sein scheint.

Der Erreger kreist, wie erwähnt, während der ersten Tage der Erkrankung im Blute. Wahrscheinlich übt er eine besondere toxische Wirkung auf das Endothel aus, es kommt nämlich in den Blutkapillaren zu Endothelveränderungen, außerdem tritt auch eine Reizung des blutbildenden Apparates auf. Man kann ferner noch eine Giftwirkung an den Leukozyten, am vegetativen Nervensystem, am Gehirn und an verschiedenen parenchymatösen Organen, wie Nieren, Leber usw. feststellen. Erwähnenswert ist noch, wie schon gesagt, daß die von Dengueblut erzeugte spezifische Infektion des Menschen symptomlos und afebril, als „Infektion inapparente" verlaufen kann.

Pappatacifieber.

Die Übertragung der Krankheit erfolgt durch die Weibchen einer sehr kleinen Stechmücke, der sog. Sandfliege (Phlebotomus pappatacii) die erst 7 Tage nach dem Saugen infektiösen Blutes die Krankheit zu übertragen vermag. Der im Blut oder Serum enthaltene Erreger passiert bakteriendichte Filter (Berkefeld, Chamberland). Der Erreger kann in Vitro kultiviert werden. (Doerr, Ercolani, Manteufel.) — Die Übertragung kann nicht durch direkten oder indirekten Kontakt, sondern nur durch den Stich des Phlebotomus erfolgen.

Der Infektionsstoff des Pappatacifiebers ist im Blute des Erkrankten während der ersten 24 Stunden nach Fieberbeginn vorhanden. Dies kann durch seine Übertragbarkeit auf gesunde und empfängliche, nicht aber immune Menschen nachgewiesen werden. Denn wenn einem Individuum das Blut eines Fiebernden subkutan injiziert wird, so tritt die Errkankung nach 3½ bis 5 Tagen, seltener nach 8½ Tagen mit typischem Fieberanfall auf. Diese Tatsache wurde zum erstenmale von Doerr und Russ in der Herzogowina festgestellt, durch die Versuche von Brit auf Malta, Tedeschi und Napoletani in Italien, von Lépine in Syrien und von Kliger und Ashner in Palästina mehrmalig bestätigt. — In ungefähr 35 Einzelversuchen erzielte man positive Ergebnisse. Eine natürliche Übertragung war dabei ausgeschlossen, da die Verimpfungspersonen sich immer in Gegenden befanden, die seuchenfrei bezw. phlebotomenfrei waren. — Wie gesagt, kreist der Erreger nur kurze Zeit nach dem Fieberbeginn im Blute. Ergebnisse über Untersuchungen darüber, liegen noch nicht vor.

Aus den Experimenten von Doerr, Birt und Lépine geht hervor, daß der Infektionsstoff, während des Fiebers sich nicht ausschließlich in den Blutzellen befindet, sondern daß er auch im Blutplasma gedeiht, was durch Übertragungen mit Serum

allein oder mit Citroplasma sich nachweisen läßt. Doerr behauptet mit 0,001 ccm Serum eines fiebernden Patienten eine Infektion (nach 5tägiger Inkubation) hervorgerufen zu haben. Dabei ist zu berücksichtigen, daß von der Blutentnahme bis zur Einspritzung des Serums eine Frist von 2 Tagen verlaufen war, sodaß die im Serum anwesenden spezifischen Keime teilweise abgeschwächt oder abgestorben sein könnten, was durch die lange Lagerung leicht begreiflich ist.

Gabel, Gonder, Doerr, Birt, Tedeschi und Napoletani, Bellili, Taylor und Kahn, Ercolani, Manteufel, Gaétani und Clark u. a. konnten keine Mikroorganismen im virulenten Blut oder Serum sehen — weder bei Dunkelfeldbeleuchtung, noch im gefärbten Ausstrich. Die Angaben von Couvy (Beirut) über das Vorkommen von Spirochaeten im Blute Pappatacifieberkranker wurden eine Zeitlang sehr beachtet. Die negativen Versuche aber von Rigler und Ashner haben diese Behauptungen widerlegt. Die Experimente darüber von Lépine (Beirut) und Young und Richmond (Indien) verliefen ebenfalls negativ.

Über das Vorhandensein des Pappatacifiebervirus in den Exkreten, wie Auswurf, Erbrochenem, Harn und Stuhl liegen bis jetzt keine Ergebnisse vor.

Beachtenswert ist es, daß beim Pappatacifieber ähnliche Verhältnisse wie beim Gelbfieber bestehen, denn schon 40 Stunden nach dem Fieberbeginn ist das Blut bezw. Serum nicht mehr ansteckend und bleibt während des ganzen weiteren Krankheitsverlaufes und in der Rekonvaleszenz avirulent. Die Frage, ob das Aufhören der Infektiosität nach den beiden ersten Tagen, auf dem Absterben der spezifischen Keime beruht oder ob diese sich in die inneren Organe zurückziehen resp. von Reticuloendothelien phagozytiert werden oder endlich, ob sie sich in Formen umwandeln, welche nicht mehr für den Menschen, wohl aber für den Phlebotomus infektiös sind, ist trotz der bisherigen Forschungen unbeantwortet geblieben. Nach der Meinung von Autoren wie Doerr, Franz und Taussing, Franz und Kólar, Gabel, Hale, Gaetani, Roger und Séguinaud, Zlocisti, Adelmann, Brack, Weinberg, Schilling und Schift, Schapiro, Trabaud, Sarrailhé u. a. würden die häufigen Rückfälle des Pappatacifiebers dafür sprechen.

Da die Zwischenzeit vom ersten bis zum zweiten Fieberanfall sowohl 24 Stunden als auch mehrere Wochen, ja mehrere Jahre betragen kann, ist es nicht entschieden, was man als Rezidiv oder Relaps ansprechen soll. Man wird dazu neigen, die zweite Erkrankung bei längerer Dauer eines fieberlosen Zwischenraumes auf eine erneute Infektion von Individuen zu beziehen, welche

durch den ersten Anfall nicht immunisiert wurden (Franz und Kólar, Mayer, Schapiro u. a.). Es wird schwer sein, Rezidive von Reinfektionen streng zu unterscheiden, denn die Länge der Erscheinung freier Intermissionen kann man wegen der fließenden Übergänge nicht als Markstein ansehen.

Wenn Gärtner das Vorkommen von Rezidiven ablehnt und die nach kurzer Zeit einsetzende Zweiterkrankung als Infektion bezw. Superinfektion ansieht, so fällt es doch Doerr auf, daß gerade die kurzfristigen Infektionen, d. h. die innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Entfieberung auftretenden Rückfälle einen so erheblichen Prozentsatz der gesamten Wiedererkrankungen ausmachen (nach Gärtner die Hälfte), und daß nach den Forschungen von Taussing auch körperliche Anstrengungen dazu führen, bei genesenden Kranken erneut einen Fieberanstieg hervorzurufen.

Die Umwandlung der Erreger in Entwicklungsformen, welche nicht mehr für den Menschen, wohl aber für die Phlebotome ansteckungsfähig sind, könnte man hypothetisch damit erklären, daß erstens die spezifischen Keime in der Mücke eine Entwicklung durchmachen, und zweitens daß die oft sehr schnell und ausgiebige Verbreitung der Seuche kaum zu erklären wäre, wenn das übertragende Insekt die Infektionselemente nur während einer so kurzen Krankheitszeit mit dem Blute des Kranken in sich aufnehmen könnte.

Zusammenfassend kann man sagen, daß der Erreger während der Inkubationszeit, wie auch während der Rekonvaleszenz im Blute nicht zu finden ist. Er ist dagegen nach den ersten 24 Stunden des Fieberbeginns bis zu 40 Stunden nach demselben im Blute nachweisbar. Das Virus befindet sich in allen Blutbestandteilen, nicht aber in den Sekreten und Exkreten des Körpers.

Rocky-Mountains-Fieber.

Das Rocky Mountains Spotted Fever ist eine akute mit Exanthem einhergehende Krankheit, die durch eine Zecke (Dermacentor andersoni) auf den Menschen übertragen wird. Die Inkubationszeit dauert durchschnittlich 4—5 Tage (Fricks).

Im Jahre 1907 wurden von Ricketts zum erstenmal jene Gebilde gesehen, die heute als Erreger des Rocky-Mountains-Fiebers betrachtet werden. Protozoenähnliche Körperchen wurden jedoch schon 1904 von Wilson und Chownyng beschrieben, die sie als Piroplasma bezeichneten. Im Blutausstrich und in Geweben von an Rocky-Mountains-Fieber erkrankten Menschen, entdeckte Ricketts nach Giemsa-Färbung kleine und lanzettförmige, blaßblaugefärbte Stäbchen, die auch im Gewebsabstrich

infizierter Zecken zu finden waren. Die Gestalt dieser Gebilde, ihre Färbbarkeit und Unzüchtbarkeit auf den gewöhnlichen üblichen Nährboden, ihre Widerstandsfähigkeit gegen Glycerin und schließlich ihr biologisches Verhalten, das in vielem an das des Fleckfiebererregers erinnert, sprechen dafür, daß das Rocky-Mountains-Fieber nicht zu den bakteriellen Erkrankungen gehört, und sein kausales Agens zur Gruppe der Rickettsien zu rechnen ist.

Wie beim Fleckfieber scheint hier der Infektionsstoff während der Inkubationszeit im Blute und Gewebe nicht vorhanden zu sein. Dagegen ist er nach Ausbruch der Krankheit öfters nachgewiesen worden. Typisch für die Keime ist, daß sie sich an der Gefäßwand ansiedeln. Innerhalb der Entzündungsherde in den gewucherten Endothelzellen liegen die Keime, besonders zahlreich in den glatten Muskelfasern der Media. Die Muskelzellen der Media sind häufig vollständig von Stäbchen erfüllt. Außerhalb der Gefäßwand kommt der Erreger nur in den phagozytierenden perivaskulären Infiltratzellen vor. Im Gefäßlumen findet man die Keime seltener und zwar in den abgestoßenen Endothelien, welche von thrombotischen Massen umgeben sind. Im Blute sind die Erreger schwer aufzufinden, im dicken Tropfen sind sie meistens innerhalb der großen Monocyten zu sehen. Durch Überimpfung infektiösen Materials kann man auch das Virus im Versuchstier nachweisen. Kaninchen, Affen und Meerschweinchen sind für den Rocky-Mountains-Fiebererreger empfänglich. Beim Meerschweinchen z. B. kann man den Werdegang der Infektion sehr gut verfolgen. Das Virus verbreitet sich bei diesem Tiere sehr rasch. Sechs Stunden nach intraperitonealer Injektion ist es schon im Blute, 24 Stunden später im Gehirn nachweisbar. Die Erreger vermehren sich bis zum 4. Tage, also bis zur Hälfte der Fieberperiode zusehends. Die biologischen Versuche und die histologischen Befunde ergeben, daß die Keime sich ausschließlich in den Geweben vermehren und daß die im Blute befindlichen Gebilde nur durch den Zerfall keimhaltiger Zellen hineingelangt sind. Meist sinkt nach Überschreitung des Fiebergipfels die Virusmenge rasch ab. Nach dem Sinken der Temperatur gelingt der Nachweis des Virus im Blute und in der Milz nur sehr selten wegen der einsetzenden Immunität. Nach der Entfieberung ist der Infektionsstoff nicht mehr nachweisbar. Nur Otto berichtet, mit dem Gehirn von Meerschweinchen noch am 4. Tage nach dem Fieberabfall die Krankheit hervorgerufen zu haben.

Auch Fukuda behauptet, daß er bei weißen Ratten und Mäusen die Erreger in der Milz bis zum 21. Tage habe nachweisen können.

Charakteristisch für diese Viruskrankheit ist, daß der Erreger während der Inkubationszeit und nach der Entfieberung im Blute

nicht nachweisbar ist, und daß derselbe sich hauptsächlich in den gewucherten Endothelzellen der Gefäßwand, sowie in der Muskulatur der Media befindet.

Tsutsugamushi.

(Japanisches Überschwemmungsfieber.)

Bei dem japanischen Überschwemmungsfieber handelt es sich um eine eigentümliche akute, fieberhafte Erkrankung, die in Japan endemisch auftritt. Sie zeigt eigenartige Fieberbewegung und geht mit Hautexanthemen, Hautnekrosen, Anschwellung der regionären Lymphdrüsen und Leukopenie einher.

Die Krankheit wird nach dem Namen des Überträgers, einer kleinen, roten Milbe, Tsutsugamushi genannt, durch deren Stich die Krankheit entsteht, bezeichnet.

Verschiedene Gebilde sind als Erreger des Tsutsugamushis bisher angesehen worden. So wurde 1893 von Kitasato über Körperchen in den Erythrozyten, die er als Plasmodien betrachtete, berichtet. Hagashi (1906) will kleine Stäbchen und ringförmige Körperchen an der Milbenbißstelle gesehen haben. Er nannte sie Theileria parva. Nagayo-Miyagawa und Imamura beobachteten auch Körperchen im Blute und in den Lymphknoten Tsutsugamushikranker. Sellard (1923) stellte bei Affen, die er mit ihm von Kawamura geschickten Blut infizierte, Körperchen fest, die er als Rickettsia nipponica bezeichnete.

Gibt man zum Blut verdünnte Kochsalzlösung und filtriert durch ein Berkefeldfilter V, so erweist sich das Filtrat als nicht infektiös; diese Angaben wurden auch durch Versuche von Kitashima-Mijayima-Nagayo und Hayashi bestätigt.

Schon in der Inkubationszeit läßt sich das Virus im zirkulierenden Blute nachweisen. Ebenso befindet es sich während der folgenden Krankheitsperiode in demselben. In der Rekonvaleszenz verschwindet das Virus in relativ kurzer Zeit aus dem Blute, was mit der Entwicklung der Immunität zusammenhängt, außerdem befindet sich der Erreger auch in großen Mengen, sowohl während der Inkubationszeit als auch während der Fieberperiode in den regionären Lymphdrüsen. Wahrscheinlich gelangt das Virus von der Bisstelle aus über die Lymphbahnen in die regionären Lymphdrüsen und von da aus in die Blutbahn.

Nachdem feststeht, daß die Noxe im Blutkreislauf vorhanden ist, interessiert nun, in welchem Teile des Blutes sie sich vorfindet. Zur Lösung dieser Frage hat Kawamura folgenden Versuch angestellt: Er gab zu dem Blut eine Natriumzitratlösung, um dadurch die Gerinnung zu hemmen. Durch Zentrifugierung oder durch spontane Füllung (das Blut ließ er eine Nacht stehen) wurde

dann das Plasma von den zelligen Blutbestandteilen getrennt. Das Sediment wurde hierauf mit physiologischer Kochsalzlösung mehrmals gewaschen. Während das Plasma nicht infektiös war, konnte durch die Niederschläge die Krankheit stets übertragen werden. Das vom Blutgerinnsel ausgeschiedene Serum erwies sich auch im Tierexperiment als nicht virulent. Nun stellte sich der Forscher die Frage, in welchem Zustand das Virus in der Schicht der Formbestandteile vorhanden ist; hier kamen zwei Möglichkeiten in Betracht, da das Virus die Berkefeldfilter nicht passiert. Die erste Möglichkeit wäre, daß der Erreger das gleiche spezifische Gewicht, wie die Formbestandteile des Blutes besitzt, und so groß ist, daß er nicht imstande ist, durch die Filter hindurchzudringen. Die zweite Möglichkeit ist, daß er fest an die geformten Blutbestandteile gebunden ist. Auch Kawamura ist es nicht gelungen, bei seinen Untersuchungen im Plasma spezifische Erreger zu finden.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß das Virus eine ganz bestimmte physikochemische Eigenschaft besitzen muß. Kawamura ist der Ansicht, daß sich das Agens in einem innigen Kontakt mit den Blutelementen befindet. Wahrscheinlich ist es in Erythrozyten, an Leukozyten oder an eine Kombination dieser Elemente gebunden. Kawamura stellte fest, daß bei Affen, denen die oberflächliche grauweiße Schicht eines sedimentierten Blutzylinders, die hauptsächlich Leukozyten und Blutplättchen enthält, injiziert wurde, die Inkubationszeit bedeutend verkürzt war. Wurde den Affen dagegen mehr aus der unteren Schicht, die besonders aus Erythrozyten besteht, injiziert, so dauerte die Inkubationszeit etwas länger. Um festzustellen, ob das Agens an die Blutplättchen gebunden ist, hat Kawamura nach dem Verfahren von Kusama dem Blute, das von kranken Affen stammte, ¼ einer 1%igen Glukose enthaltende Zitratlösung zugegeben und längere Zeit stehen lassen. In dem oberen Teil der Flüssigkeit befinden sich dann die Blutplättchen. Durch Verimpfung dieser Flüssigkeit auf Affen konnte die Tsutsugamushikrankheit nicht erzeugt werden. Durch Verimpfung des Sediments dagegen wurden die Affen krank. Als Schlußfolgerung kann man sagen, daß bei diesen Versuchen in erster Linie die weißen Blutzellen als Träger des Virus in Frage kommen. Keinen Aufschluß geben aber die Versuche über den Zustand des Virus, in dem es an die Leukozyten gekettet ist.

Es wäre noch in Bezug auf die Lokalisation des Erregers im Körper zu sagen, daß Versuche mit Blasenflüssigkeit der Haut und mit Liquor cerebro-spinalis zu keinem positiven Resultat führten. Ebensowenig ergaben sich Anhaltspunkte dafür, daß sich der Erreger im Urin befindet. Es konnte mit demselben bei Affen

keine Krankheit erzeugt werden. Eine Übertragung auf den Foetus konnte mit Sicherheit bis jetzt nicht nachgewiesen werden; sie ist unwahrscheinlich.

Beim Tsutsugamushi findet sich das Virus also während der Inkubation und der Fieberperiode, nicht aber während der Rekonvaleszenz im Blute. Der Erreger haftet an den Leukozyten und ist auch in den Lymphdrüsen anzutreffen, nicht aber wie oben erwähnt im Liquor, in der Blasenflüssigkeit der Haut und im Urin.

Enzephalitis lethargica.

Nach Ansicht der meisten Autoren handelt es sich bei dem Erreger der Enzephalitis lethargica um ein filtrierbares Virus, was im Tierversuch nachgewiesen werden konnte. Man konnte ihn aber auch in einzelnen Fällen in Hochkulturen züchten. So entwickelten sich bei den Versuchen von Loewe und Strauß nach 5—7 Tagen in den Kulturen Kügelchen von einer Länge von 0.2 μ. Diese Gebilde waren ohne Eigenbewegung und einzeln in Häufchen oder in Ketten gelagert. Von den vielen anderen Erregern, die beschrieben worden sind, wurde der Streptokokkus pleomorphus (Wiesner) eine Zeitlang als das wirkliche Agens betrachtet. v. Economo konnte ihn nämlich in einigen Fällen nachweisen und er wurde seither noch relativ häufig gefunden. Trotzdem wird ihm jetzt nur die Bedeutung eines sekundären Erregers zugeschrieben.

Interessant sind folgende Versuche, die Doerr und Levaditi anstellten. Sie infizierten Kaninchen mit Herpes corneae-Virus und konnten feststellen, daß die Versuchstiere dadurch gegen Enzephalitis immun wurden. Umgekehrt wurden aber auch Kaninchen, die mit Enzephalitisvirus infiziert worden waren, immun gegen corneale oder kutane Infektion mit dem Virus von Herpes corneae oder febrilis. Aus den Versuchen von Doerr und Levaditi ergeben sich folgende Festsellungen: Der Speichel gesunder Menschen erzeugt, auf die Cornea eines Kaninchens verimpft, nur eine leichte Keratitis, nicht vergleichbar mit der durch Enzephalitis-virus hervorgerufenen. Das Virus gesunder Enzephalitisträger erzeugt Keratitis und die Tiere gehen an Enzephalitis zugrunde; das Virus ist von Cornea zu Cornea übertragbar. Das Virus des Herpes corneae oder labialis unterscheidet sich experimentell oder qualitativ nicht vom Virus der gesunden Enzephalitisträger, es ist aber von geringer Virulenz.

Als Eintrittspforte für die Infektion kommen die Nasenschleimhaut und der lymphatische Rachenring in Betracht.

Das Virus erwirbt durch Passagen oder durch andere Momente wahrscheinlich die Eigenschaft, Elemente des Zentralnervensystems

insbesondere die Nervenzellen des Mittelhirns anzugreifen. Das Virus, das als Erreger in Betracht kommt, läßt sich im Liquor, im Speichel und im Nasopharyngealraum der Erkrankten ungefähr bis in die 3. Woche feststellen. Nach Überstehen der akuten Krankheitsperiode gelang es Netter noch nach 15 Monaten, das Virus im menschlichen Gehirn nachzuweisen. Der Erreger der Enzephalitis lethargica zeigt eine ausgesprochene Affinität zum Zentralnervensystem, besonders zu den Nervenzellen des Mittelhirns. Durch die mikroskopischen Untersuchungen ist man in der Lage, pathologische Veränderungen im Zentralnervensystem zu erkennen. Es kommt zu Lymphozyteninfiltration um die kleinen Gefäße, Gefäßveränderungen und Gliawucherung. In älteren Fällen lassen sich auch Nekrosen und Degeneration der Ganglienzellen und Nervenfasern nachweisen, die viel diffuser sein können, als die bei frischen Entzündungsherden. Vorzugsweise befinden sich diese Veränderungen in der grauen Substanz des Hirnstammes und der Stammganglien. Die Kleinhirnrinde ist praktisch immer befallen, die Großhirnrinde fast immer frei. In einem Fall der Baseler Klinik, der unter dem Bild einer akuten Bulbärparalyse verlief, konnte man in der Medulla oblongata einige kleine Herde finden. Aber nicht nur im Gehirn, sondern auch im Rückenmark lassen sich ähnliche Veränderungen nachweisen und zwar ebenfalls in der grauen Substanz. Das Fieber, die vasomotorischen Störungen, sowie der Speichelfluß und verschiedene Herdsymptome lassen sich dadurch erklären, daß das Wärme- und Vasomotorenzentrum des autonomen Nervensystems oder die Pyramidenbahn lädiert oder toxisch beeinflußt werden.

Was die übrigen Organe betrifft, so zeigen sie dagegen auffallend wenig Veränderungen. Bisweilen zeigt die Leber eine geringgradige Verfettung, und die Milz ist ab und zu etwas vergrößert. In der Lunge treten gelegentlich pneumonische Veränderungen auf. Von Bedeutung ist ferner auch, daß es Netter gelungen ist, das Virus in den Speicheldrüsen nachzuweisen. Obwohl sich der Erreger auch schließlich im Zentralnervensystem lokalisiert, dürfen wir damit rechnen, daß im Frühstadium eine allgemeine Intoxiaktion des Körpers besteht.

Im Stuhl ist der Enzephalitiserreger angeblich bis zum 5. Tag der Erkrankung festgestellt worden.

Über die Frage, ob es sich beim Parkinsonismus um eine chronisch gewordene Infektion oder um eine Heilung mit Defekt handelt, gibt uns die Sektion einige Aufschlüsse. Daß es sich nämlich in vielen Fällen um eine weiterschreitende Infektion handelt, wird durch den Nachweis von aktivem Virus bewiesen. Es wäre aber auch möglich, daß nach Ausheilung der Infektion die Ernährung der gesund gebliebenen Partien lediglich durch Schrumpfung des

Narbengewebes eine Störung erleidet. So sprechen z. B. die stationär bleibenden Krankheitserscheinungen mehr für Narben, die fortschreitenden dagegen für nicht abgeheilte Infektionen.

Zum Schlusse wäre noch hervorzuheben, daß die Eintrittspforte für die Erkrankung die Schleimhaut der Nase und der Waldeier'sche Rachenring ist, und daß der Infektionsstoff bis in die 3. Woche im Liquor, im Speichel und im Nasopharyngealraum der Patienten nachweisbar ist. Der Erreger ist ferner im Gehirn feststellbar und, obwohl er sich im Zentralnervensystem mit Vorliebe lokalisiert, ist anzunehmen, daß im Anfangsstadium eine Allgemeinintoxikation des Körpers stattfindet.

Poliomyelitis.

Der Erreger der epidemischen Kinderlähmung soll ein filtrierbares Virus sein. Von großem Interesse sind die Kulturversuche, die Flexner und Noguchi und später Amoß angestellt haben. Sie brachten frische und gekochte Organstückchen in Ascitesflüssigkeit und verschlossen die Kulturen durch eine luftdichte Paraffinölschicht. Diese strikte Anaerobiose schien gute Resultate zu geben; nach etwa 5 Tagen zeigte sich in gelungenen Versuchen eine zarte Opaleszenz von den Gewebsstückchen ausgehend. Durch Sedimentierung wurde die Trübung geringer. Nach Färbung mit Giemsalösung oder nach Gram waren in den Kulturen kleine rundliche Körperchen von 0,15 bis 0,3 gr Größe (sog. globoid bodies) paarweise oder in Ketten angeordnet zu erkennen. Bei geeigneter Technik konnte man ähnliche Gebilde auch in Schnitt- oder Abstrichpräparaten nachweisen. In Stückchen vom poliomyelitischen Hirn, in geeignete Nährböden gebracht, stellte Amoß eine Vermehrung der Mikroben fest, diese passierten Berkefeldfilter und konnten mehreremale bei Affen eine Poliomyelitis erzeugen. Zu gleichen Resultaten wie Flexner und Noguchi kamen auch Heist Solis-Cohen und Kolmer. Wayson dagegen berichtet nur über negative Befunde.

Schwierig zu entscheiden ist, ob diese gezüchteten Mikroben die Erreger der Poliomyelitis sind. Nach den Arbeiten von Smillies sind diese Kulturen nur selten pathogen; gab es aber wirklich hochvirulente Filtrate, so waren in diesen keine Globoid bodies nachzuweisen. Nach Ansicht von Amoß handelt es sich bei denselben nicht um den Erreger selbst, sondern um Mikroben, an denen das Virus haftet.

Als Eintrittspforten des Virus kommen in erster Linie die oberen Luftwege, vielleicht aber auch der Magendarmtraktus in Betracht. Vom Nasenrachenraum aus stehen nun dem Erreger zwei Wege zur Verfügung, um zum Zentralorgan zu gelangen.

Der erste dieser Wege ist über die Blutgefäße. Durch den Blutkreislauf wird das Virus verbreitet und kann dann in das Nervengewebe eindringen. Der zweite und wahrscheinlichere Weg wäre über die Lymphgefäße, besonders des Olfactoriusgebietes. Aus verschiedenen Versuchen geht hervor, daß Affen nur schwer auf dem Blutwege zu infizieren sind; vom Nasenrachenraum aus gelingt dies dagegen leicht und auch mit wenig virulentem Material. Nach intraspinaler und intrazerebraler Injektion konnte Flexner auch kein Virus im Blute der Versuchstiere (Affen) finden. Auch im menschlichen Blute sind die Erreger bis jetzt nur selten gefunden worden. Affen, die vom Lumbalkanal aus infiziert wurden, erkrankten ausnahmslos an typischer Poliomyelitis.

Bei der Verbreitung des Virus spielen wahrscheinlich der Plexus chorioideus, die Meningen und der Liquor cerebrospinalis eine große Rolle, und man darf annehmen, daß das Virus bei intravenöser Injektion nicht direkt, sondern erst durch die cerebrospinale Flüssigkeit in das Zentralorgan gelangt. Da bei der Kinderlähmung die Pia meist eine starke Zellinfiltration aufweist, nimmt Flexner an, daß das Virus zuerst in den Subarachnoidealraum eindringt und von dort mit Hilfe des Liquors weiterverbreitet wird. Die Spinalganglien scheinen den Erreger direkt aus dem Blute aufnehmen zu können, vielleicht weil ihre Gefäßversorgung eine besondere ist. Häufig findet sich nach intravenöser Infektion das Virus in der Milz und im Knochenmark, wo es sich unter Abschwächung der Virulenz wochenlang halten kann. Die Affinität des Erregers zum Lymphsystem wurde durch neuere Versuche von B u l l bestätigt.

Wenn das Virus einmal das Rückenmark erreicht hat, infiziert es die Weichhaut und die eigentliche Rückenmarkssubstanz, entweder direkt durch Fortleitung vom peripheren Nerven auf die Vorderwurzeln und Vorderhornganglienzellen oder von der Pia aus. Der Erreger verbreitet sich in der Rückenmarkssubstanz längs der Lymphscheiden, die die Rückenmarksgefäße umgeben. Die schon erwähnten primären Ganglienzellenschädigungen mit Neuronophagien, sowie die disseminierte infiltrative Enzephalomyelitis und die Meningitis entstehen wohl in der oben geschilderten Weise.

Greifbare Krankheitserscheinungen entwickeln si ch, wenn einige Zeit nach der Infektion die anatomischen Veränderungen einen erheblichen Grad erreicht haben. Es ist festgestellt worden, daß der Erreger schon Tage vor dem Auftreten der Lähmungserscheinungen das Zentralnervensystem erreichen kann. Der Grad der histologischen Veränderungen kann, ohne der Krankheitsdauer zu entsprechen, sehr stark sein (B e n e k e).

In der besonderen Affinität der Ganglienzellen der grauen

Substanz und in der lockeren Fügung und stärkeren Gefäßversorgung derselben, gegenüber den festeren weißen Stranggebieten, ist der Grund zu suchen, warum die graue Substanz und besonders die Vorderhörner stärker befallen werden als die weißen.

Durch Affenversuche gelang es Petterson, Kling und Wernstedt auch im Nasensekret Gesunder das Virus zu finden. Auch Clark, Flexner und Fraser kamen bei gleichartigen Versuchen zu positiven Resultaten. Flexner konnte nach 5—6 Monaten den Poliomyelitiserreger auf der Nasenschleimhaut nachweisen, obgleich er im Körper spätestens nach drei Wochen, meist aber schon früher zerstört wird und Kling, Petterson und Wernstedt gelang es auch, das Virus im Darminhalt nachzuweisen.

Die Ansicht, daß den Meningen und dem Plexus choroideus eine gewisse Fähigkeit zukommt, den zirkulierenden Poliomyelitisinfektionsstoff vom Nervengewebe abzuhalten, gewinnt dadurch an Wahrscheinlichkeit, daß sich das Virus nach intravenöser Applikation erst nach 72 Stunden in der zerebrospinalen Flüssigkeit findet. Wahrscheinlich genügt aber auch eine geringe Abweichung in der Struktur oder in der Funktion der Meningen und des Plexus chorioideus, um der Noxe den Eintritt in das Zentralorgan zu erleichtern.

Für diese Krankheit sind also folgende Merkmale zu erwähnen: Die Eintrittspforte ist der Nasenrachenraum, vielleicht auch der Magendarmtraktus.

Das Virus ist schon einige Tage vor Beginn der Lähmungserscheinungen im Körper aufzufinden und konnte sogar noch nach 5 bis 6 Monaten in der Nasenschleimhaut festgestellt werden.

Im Blute des Menschen sind die Erreger selten gefunden worden. Ihr Hauptsitz ist das Zentralnervensystem, aber auch das Nasenschleimhautsekret und der Darminhalt können virushaltig sein.

Lyssa.

Bis jetzt ist es noch nicht gelungen, den noch unbekannten Erreger trotz zahlreichen Versuchen einwandfrei in vitro zu züchten. Das Virus hat eine besondere Affinität zum Zentralnervensystem, speziell zum verlängerten Mark. Es muß sehr klein sein, da es Porzellanfilter passiert.

Die Erkrankung entsteht durch den Biß an Tollwut leidender Tiere, in deren Speichel das Lyssavirus sich findet. Der Beweis dafür, daß dieses fast immer in den Speicheldrüsen vorhanden ist, wurde schon von verschiedenen Autoren erbracht. (Caspar, Magendie, Breschet.) Man hat im Zentralnervensystem von Versuchstieren die Krankheit erzeugen können, wenn man

Speicheldrüsenmaterial, das von Lyssaerkrankten Menschen und Tieren stammte, auf diese Versuchstiere verimpfte. Die Krankheit ist auch durch den Speichel von Mensch zu Mensch übertragbar. Palminski hat nämlich einen Fall beschrieben, bei dem durch den Biß oder Benetzung mit dem Speichel einer wutkranken Frau die Infektion übertragen wurde. Früher glaubte man auch, daß die Wut durch Genuß von Fleisch und Milch der kranken Tiere übermittelt werden könnte. Es liegt aber bis jetzt noch kein Fall vor, der für diese Art der Übertragung spricht, ja vielfach wurde sogar von einer großen Anzahl von Menschen das Fleisch von notgeschlachteten lyssakranken Kühen, Schweinen und sogar Hunden gegessen, ohne daß es zu einer Schädigung der betreffenden Menschen gekommen wäre (Jos. Koch).

Die Ansteckung mit infektiösem Speichel durch eine Bißwunde, die die häufigste Ursache für die Übertragung ist, geschieht fast stets nach Art der Wundinfektion. Das Virus gelangt durch die Lymphbahnen in den Blutkreislauf und kommt auf diese Weise auch in das Zentralnervensystem. Der Infektionsstoff kann auch auf dem Wege über die Nervenbahnen zur Medulla und zum Gehirn vordringen. Das klinische Krankheitsbild ist dann in erster Linie von der Lokalisation des Erregers im Zentralnervensystem abhängig. Ist der Hauptsitz mehr die graue Substanz des Gehirns und der Medulla oblongata, so hat man das Bild der rasenden Wut (cerebro-medullare Form) vor sich. Ist die Lokalisation aber die Rückenmarkssubstanz, so tritt die Krankheit als paralytische (spinale Form) Wut in Erscheinung. Bei dieser Form treten Lähmungen der Extremitäten in den Vordergrund; man darf aber nicht vergessen, daß zwischen diesen beiden Formen sehr häufig Übergänge vorhanden sind.

Was die Übertragung der Krankheit auf dem Wege durch Verimpfung betrifft, so gelang sie in vielen Fällen; man hat z. B. Blut, Lymphdrüsen, verschiedene Organe, Harn, Milch usw. auf Versuchstiere verimpft und bei diesen dadurch die Krankheit erzeugt. — Aus diesen Beobachtungen geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß es bei der Lyssa zum mindestens sehr oft, wenn auch nur vorübergehend zu einer allgemeinen Verbreitung des Virus im erkrankten Organismus kommt. Herrmann verimpfte das Blut einer Frau, die an Tollwut gestorben war, subdural auf ein Kaninchen. Nach einer langen Inkubation kam es bei diesem zu einer atypischen Erkrankung. Auch Ohira berichtet von einem Patienten, in dessen Blut er den Erreger feststellen konnte, und auch Frosch ist der Ansicht, daß das Virus gelegentlich in die Blutbahn gelangt. Auch Konradi meint, daß dies häufig der Fall ist, nimmt aber an, daß das Virus nur in geringer Menge in der Blutbahn kreist. Auch die Beobach-

tungen von Perronati und Carritta über eine Übertragung des Erregers von der Mutter auf den Foetus sprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für die zeitweilige Anwesenheit des Erregers im Blut. Die Tatsache, daß das Virus in großer Menge und in reinster Form im Zentralnervensystem vorkommt, wurde schon von Pasteur festgestellt und ist durch viele Versuche bestätigt worden. Wenn man aus der Medulla oblongata eines wutkranken Tieres Material entnimmt und es subdural auf ein Kaninchen überträgt, so kommt bei diesem die Krankheit zum Ausbruch.

Was die Verbreitung des Virus im Zentralnervensystem betrifft, so steht fest, daß es nicht über alle Teile des Gehirns und des Rückenmarks gleichmäßig verteilt ist. Als eigentlicher Träger muß die graue Substanz angesehen werden. Natürlich ist der Erreger zwar ebenfalls auch in der weißen Substanz vorhanden, doch nur in viel geringerem Grade. Wie Nitscht bewiesen hat, ist das Agens aber auch in der grauen Substanz nicht gleichmäßig verteilt. Es gibt auch hier Prädilektionsorte, wie z. B. die graue Substanz des Stirnhirns. Relativ gering dagegen ist nach den Untersuchungen Nitscht's die Virulenz des Kleinhirns, des Ammonshorns, des Riechlappens und noch geringer die der Vierhügelgegend. Auch die Virulenz des N. ischiadicus und des Vagus ist viel geringer als die der Hirnrinde. Die an Erreger reichsten und unter einander gleichvirulenten Teile sind nach Ferni die Medulla oblongata, das Cerebellum und das Ammonshorn, dann folgen die Medulla dorsalis und dann wiederum der Lobus frontalis und die Medulla lumbalis. Danach kommt der Lobus occipitalis und der Nucleus candatus und zum Schluß die weiße Nervensubstanz, die den virusärmsten Teil darstellt. Gelegentlich kommen auch Fälle mit ganz atypischen Lokalisationen des Erregers vor. So kann es z. B. durch starke Vermehrung der Noxe in einem oder in mehreren Teilen des Gehirns und des Rückenmarks zu einer starken Anhäufung des Virus kommen, während andere Teile virusarm bleiben. Die Frage, ob das Virus auch in der Cerebrospinalflüssigkeit vorkommt, ist noch nicht restlos geklärt. Pasteur rechnet mit der Anwesenheit des Virus; und Dufour-Wyssokowitscht, der bei 3 lyssakranken Menschen danach suchte, kam zu einem negativen Resultat. Auch Lesieur hatte bei seinen Untersuchungen in 4 Fällen von menschlicher Wutkrankheit positiven Erfolg. Ebenso berichtet Repetto über negative Ergebnisse. Die größere Wahrscheinlichkeit spricht also für das Fehlen des Virus im Liquor, wenn auch Ausnahmen vorzukommen scheinen, so behaupten z. B. Konradi, Herrmann, Syllaba und Federoff, den Erreger im Liquor gefunden zu haben.

Über die Frage, ob auch in den peripheren Nerven das Virus vorkommen kann, teilt Roux 4 Beobachtungen mit. Von diesen 4 Personen wurden alle in eine der oberen Extremitäten gebissen. Schon vor Ausbruch der Wut klagten sie über starke Schmerzen in diesen Extremitäten, und bei zwei von ihnen konnte dann das Virus in den Nerven nachgewiesen werden. In den beiden anderen Fällen konnte der Beweis nicht erbracht werden. Auch bei dem Fall, den Schiemann beschreibt (ein 17jähriger Junge wurde am Daumen gebissen und äußerte starke Schmerzen im Bereich des N. brachialis) gelang es nicht, Lyssavirus in den peripheren Nerven ausfindig zu machen. Da gelegentlich eine Infektion des Pankreas und der Nebenniere beobachtet wurde, behauptet Bertarelli, daß diese auf dem Wege über die Nervenbahnen zustande käme. Es besteht auch die Möglichkeit, daß es sich nicht um eine Verbreitung des Virus durch die Nerven, sondern nur durch die Blutbahn handelt. Adamoff z. B. ist der Ansicht, daß in den Fällen, in denen es zu Veränderungen des Herzmuskels, der Leber, Niere und Pankreas kommt, es sich um eine Verbreitung durch die Blutbahn handelt. Die Erscheinungen der Entzündung im Herzmuskel z. B. entwickeln sich nach Adamoff nicht als Reaktion auf die Veränderungen des Herzmuskelgewebes, sondern in erster Linie als Folge der unmittelbaren Reizung der Zellen durch den im Blute zirkulierenden Erreger. Nach Courmont und Nicolas kann der Humor aquaeus zwar nicht immer, aber doch ziemlich häufig einen gewissen Grad von Virulenz aufweisen. Aber nicht nur im Speichel, Blut und gelegentlich im Liquor kann das Virus vorkommen, sondern auch im Urin, wie Jonnesco an zwei wutkranken Menschen feststellen konnte.

1903 fand Negri in den Ganglienzellen des Gehirns und Rückenmarks von an Lyssa erkrankten Tieren und Menschen rundliche bis ovale und manchmal unregelmäßig gestellte Einschlußkörperchen. Diese Körperchen finden sich vor allem in den Großzellen des Ammonshorns und weisen charakteristische Struktur und Färbereaktion auf. Außer Negri fanden auch Daddi, Bertarelli, Volpino, Pace, Zaccaria, Luzzani, Williams, Bohne, Schiffmann und Lowden u. a. dieselben Gebilde beim Menschen. Außer beim Menschen wurden die Negrischen Körperchen auch beim Tier nachgewiesen. Am häufigsten sind sie auch hier am Ammonshorn lokalisiert. Auch im Kleinhirn, in der Gehirnrinde und vereinzelt auch in der Medulla oblongata sind sie in geringer Zahl gefunden worden. Nach den Berichten einzelner Forscher können sie auch im Ganglion gasseri, Gl. nodosum und N. vagus (Luzzani) in der Ala cinerea, im Thalamus opticus (Bohne) und in den Cerebrospinalganglien (Pace) vorhanden sein.

Nach den Untersuchungen von Gertrud Galm und Joseph Koch waren nur in 16 Fällen von 59 menschlicher Wuthirne, die nach Negri'schen Körperchen untersucht wurden, diese Gebilde zu finden. In 69,8 % der Fälle fehlten sie also. Aus diesen Untersuchungen, die von 1900—1928 im Robert Koch-Institut in Berlin gemacht wurden, geht also hervor, daß die Negri'schen Körperchen bei wutkranken Menschen seltener vorkommen, als man bisher angenommen hatte, und daß das Fehlen dieser Einschlußkörperchen kein Beweis gegen das Vorliegen einer Lyssa ist, wohl aber ihre Anwesenheit für Tollwut spricht.

Die wichtigsten Merkmale bei Lyssa sind: Die Eintrittspforte ist die Haut. Der Erreger kommt durch Biß oder Benetzung mit dem Speichel wutkranker Tiere oder Menschen in den Körper. Das Virus ist im Speichel, im Zentralnervensystem und manchmal auch in den peripheren Nerven und im Liquor gefunden worden. Dagegen ist seine Anwesenheit im Blute nicht einwandfrei bewiesen. Angaben über das Vorhandensein des Infektionsstoffes im Urin, Humor aquaeus und Milch liegen nur vereinzelt vor.

Herpes simplex und Herpes Zoster.

Durch die Bezeichnung „Herpes-Virus" wird die Pathogenität eines Infektionsstoffes und seine Fähigkeit, herpetische Erkrankungen hervorzurufen, zum Kriterium seiner Spezifität oder zum artbestimmenden Merkmal erhoben. Sie stellt gleichzeitig das einzige Mittel dar, um Herpesvirus in irgendeinem Substrat sicher nachzuweisen. Die Züchtungsversuche in zellfreien Medien haben bei Herpesvirus (wie bei allen invisiblen Infektionsstoffen) negative Ergebnisse. (Löwenstein, Levaditi, Kovacz, Luger und Lauda.)

Die Filtrate von Herpesvirus enthaltendem Material (Berkefeld-Chamberland-Kerzen) waren bei Kaninchen, corneal oder subdural verimpft, bald sehr wirksam (Luger und Lauda und Caminopetros, Bastai und Morelli) bald unwirksam (Löwenstein, Perdrau, Mariani).

Da der Herpes manchmal in der Form einer fieberhaften Infektionskrankheit mit vorausgehendem Schüttelfrost, Fieberanstieg und erst am 2. oder 3. Tage auftretendem Ausschlag verlaufen kann, hat man eine Ausbreitung des Erregers durch die Blutbahn angenommen. Nach dieser Auffassung würde das Blut primär infiziert werden, und erst darnach würde sich das Virus in der Haut ansiedeln. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß beim Herpesfieber der Ausschlag sich nicht über größere Teile der Körperoberfläche ausdehnt, sondern nur auf bestimmte Gebilde der Haut oder Schleimhaut sich lokalisiert, wie z. B. sich

als Herpes labialis, Herpes faciei, Herpes laryngis usw., nie aber als Herpes generalisata. Dieses Beschränktbleiben der Effloreszenzen auf bestimmte Körperteile, kann mit der vermuteten Ausbreitung durch die Blutbahn nicht in Zusammenhang gebracht werden. Ferner zeigen sowohl die klinischen Erfahrungen, als die experimentellen Forschungen, daß die Übertragung des Herpesagens auf verschiedene Stellen der Haut und der von außen zugänglichen Schleimhäute möglich ist, und so die typischen Herpesbläschen hervorrufen kann. Wenn man beim Kaninchen Herpesvirus in die Blutbahn bringt, so erkranken nur zwei Organe; die Hornhaut und das Gehirn, und zwar nicht immer, was auch gegen die Annahme einer hämatogenen Ausbreitung sprechen würde — und so neigen Autoren wie Grignolo, Fontana, Friedenwald, Blanc und Caminopetros u. a. zu der Ansicht, daß der Infektionsstoff sich auf dem Nervenwege ausbreitet. Denn nach den Untersuchungen von Blanc und Caminopetros ist die Ausbreitung des Virus im Zentralnervensystem auf 3 Wegen möglich: Zunächst zentripetal, d. h. von einer peripheren Stelle des Zentralnervensystems zum Zentrum hin. Als Beispiel sei hier die keratogene Enzephalitis des Kaninchens genannt, die auf dem Wege des N. trigeminus zustande kommt. Zweitens die Ausbreitung im Zentralnervensystem selbst, wobei zu bemerken ist, daß Riech- und Sehnerv als Teile des Gehirns und nicht als periphere Nerven zu betrachten sind. Die diffuse Ausbreitung des Virus im Zentralnervensystem selbst wird dabei durch die in ständiger Bewegung befindliche Gewebslymphe der Meningen des Hirns bezhw. des Rückenmarks vermittelt, resp. begünstigt. Außerdem scheint hier noch der das Zentralnervensystem umspülende Liquor eine Rolle zu spielen. So würde die klinische Enzephalitis zustande kommen, die noch im Gefolge eine Opticus- und Olfactoriuserkrankung sich entwickelt, denn sie ist nichts anderes, als das Ausbreiten des Virus in einem räumlichen und physiologischen Continuum. Genau so wären die von einem Auge zum anderen schreitenden Keratitiden anzusehen. Endlich ist noch eine Ausbreitung auf zentrifugalem Wege möglich, nämlich vom Zentralnervensystem auf venösen Bahnen zu den peripheren Organen. Hierfür existieren vereinzelte Erfahrungen. So konnte Blanc und Caminopetros eine metastatische Keratokonjunktivitis bei subdural (cerebral) infizierten Kaninchen erzeugen. Aus dieser Tatsache ist ersichtlich, daß das Herpes-Virus bei Kaninchen vom Gehirn aus in größere periphere Nervenstämme einzudringen vermag, dabei ist jedoch diese Art der Ausbreitung nicht die Regel und noch viel weniger kann von einem Befallensein des gesamten Nervensystems die Rede sein. Von

einer „Septineurie" oder „Septineuritis"-Bezeichnungen wie sie Poincloux und Nicolau vorgeschlagen haben, um damit den Zustand der totalen Durchseuchung des Nervensystems zu charakterisieren, — kann somit nicht gesprochen werden.

Was den Aufenthaltsort des Virus an anderen Stellen des Körpers betrifft, muß man sagen, daß man es in allen klinisch typischen Herpeseffloreszenzen findet, dabei ist es gleichgültig, ob die Krankheit das erstemal auftritt, oder als Rezidiv. Keine Rolle spielt ferner auch der Sitz der Effloreszenzen, ob es sich um spontanen Herpes handelt oder ob die Krankheit im Anschluß an unspezifische Einflüsse auftritt. Doerr und Schnabel, Fontana, Blanc und Caminopetros, Lauda, Minami und Ehara, Mariani, Freud und Heymann, Levaditi und Nicolau konnten feststellen, daß sich das Virus des Herpes genitalis vom Virus der Herpes febrilis nicht abgrenzen läßt, wie Lipschütz durch seine Versuche beweisen wollte. Dieselben Veränderungen wie bei Herpes labialis werden durch cutane Impfung vom Blaseninhalt eines Herpes-genitalis auf die Haut des Unterarmes erzeugt. (Falchi.)

Grüter behauptet, in klinisch atypischen Hauteffloreszenzen Herpesvirus nachgewiesen zu haben, vor allem in Impetigo contagiosa-Bläschen, dasselbe wird von Luger und Lauda bei zosteriformen Ausschlägen berichtet. Die Impetigo contagiosa hält Grüter für eine herpetische Dermatose, deren besonderes Gepräge durch eine Mischinfektion mit Strepto- und Staphylokokken bedingt ist. Die experimentelle Erzeugung aber der Impetigo contagiosa durch Kokkenkulturen (Jadassohn, Lewandowsky) steht im Widerspruch mit den Behauptungen Grüters. Wahrscheinlich handelte es sich bei seinen Untersuchungen um gelegentliches Vorkommen von Mischinfektionen von Herpesvirus und anderen Erregern. Es kann auch vorkommen, daß andere Ausschläge in der für Zoster charakteristischen Anordnung auftreten und für diese Fälle hat Doerr den Namen Herpes zosteriformis vorgeschlagen.

Die Anwesenheit von Herpesvirus in echten Zosterblasen und Varizellen konnte bis jetzt nicht einwandfrei festgestellt werden. Nach den Berichten von Loewenstein, Luger und Lauda, Freud und Heymann verliefen eine große Zahl ihrer Untersuchungen auf Herpesvirus bei anderen Hauterkrankungen auch negativ. Anders lauten die Ergebnisse bei Untersuchungen im Cornealgewebe und Bindehautsekret in Fällen von Herpes corneae (in der Ophthalmologie als Keratitis dentritica bezeichnet), wo das Virus fast immer nachzuweisen ist (Grüter, Löwenstein, Stocker, Baum, Sallmann, Fuchs und Lauda,

Bastai und Busacca). Grüter will bei vielen anderen Augenerkrankungen (Keratitis vesiculosa, bullosa, neuroparalytica, disciformis, profunda, in Erosionen der Cornea, bei Ulcus serpens, bei ekzematösen Affektionen) ebenfalls Virus gefunden haben; die Verimpfungen des Materials auf Tiere lieferten aber inkonstante und überdies unsichere Resultate, sodaß vorläufig den Behauptungen Grüters keine Beweiskraft zuerkannt werden darf (Doerr, Lauda und Luger). Interessant sind die Erfahrungen, die Friedberger und Anderont berichten; in dem von ihnen beobachteten Fall, Ausschlag des linken Augenlides mit gedellten Bläschen und Pusteln, Schwellung der präauriculären Drüsen und leichtes Fieber, ließ sich durch Überimpfung des Pustelinhaltes auf Kaninchenhornhaut Herpesvirus nachweisen. Dieses Virus konnte man beliebig lang fortführen, es vermochte aber am Anfang weder von der Cornea aus noch bei direkter cerebraler Übertragung Enzephalitis zu erzeugen und nahm erst nach wiederholten Cornealpassagen enzephalitigene Eigenschaften an,

Was das Vorkommen des Herpeserregers im Speichel anbelangt, ist dieser nach Levaditi, Harvier und Telia, Luger und Lauda, Flexner und Amoß, Nicolau und Poincloux, bei Kranken mit floriden Hautherpes, sowohl wenn der Ausschlag peribuccal ist, als wenn er an anderen Körperstellen lokalisiert ist, virushaltig. Als sicher sind aber nur wenige von den Befunden dieser Autoren zu betrachten. Der Speichel vermag meist Veränderungen an der Kaninchenhornhaut hervorzurufen, er erzeugt aber nicht eine keratogene Enzephalitis und hinterläßt keine oder nur partielle Immunität gegen spätere corneale Impfungen mit echtem Herpesvirus. Nach Ansicht von Flexner und Amoß soll man auf solche Ergebnisse keinen Wert legen, da der Speichel andere Erreger enthalten kann, die für die Kaninchenhornhaut pathogen sind; das ist aber kein Beweis, daß alle durch Verimpfung von Speichel hervorgerufenen atypischen Reaktionen des Kaninchens auf diese Art zu erklären sind, bezw. das soll nicht heißen, daß der Herpeserreger in solchen Fällen als ätiologischer Faktor ausgeschlossen werden darf.

Levaditi denkt, daß das Agens des Herpes verschiedene Virulenzgrade zeigen kann. Es ist nämlich von anderer Seite bewiesen worden, daß der Speichel ein und derselben Person zu verschiedenen Zeiten bald sehr virulent ist und sogar keratogene Enzephalitis hervorrufen kann, bald aber auch schwach oder gar nicht wirksam. Diese Angaben werden von Blanc und Caminopetros, sowie von Nicolau und Poincloux gemacht; diese Autoren haben die Infektiosität bestimmter Ver-

suchspersonen im Grüter'schen Cornealversuch geprüft und sind zu dem oben erwähnten Schluß gekommen.

Die Angaben über das Vorhandensein des Virus im Blute bezw. im Serum vom Menschen zur Zeit der manifesten Symptome einer herpetischen Infektion (Hautefflorescenzen, Herpes corneae und Fieber) sind auch sehr verschieden. Während Löwenstein, Grüter und Reilly, Fischer, Schmidt und Seidenberg, Cattori u. a. fast immer negative Ergebnisse hatten, ist anderen Forschern gelungen, in einem kleinen Prozentsatz großer Untersuchungsreihen das Virus nachzuweisen (Bastai und Busacca, Doerr und Friedli, Veratti und Sala). Nur Mariani und Ehara haben regelmäßige positive Befunde zu verzeichnen. Das Vorkommen des Herpesvirus im Liquor cerebrospinalis bei Individuen mit herpetischen Augenerkrankungen oder mit Hautherpes ist genau so strittig. Mariani, Nicolau und Poincloux, Teissier, Gastinel und Reilly, Doerr und Zdansky, Ford und Amoß berichten nur über negative Ergebnisse; ebenso hatte Schnabel nach Untersuchung von 43 Lumbalpunktaten keinen einzigen positiven Befund. Ravaut und Rabeau registrieren unter vielen Versagern einen angeblich positiven Befund, bei Veratti, Sala, Bastai und Busacca dagegen ist die Mehrzahl der Untersuchungen positiv ausgefallen. Wenn man die Fälle ausschaltet, in welchen ein positiver Erfolg der Verimpfung von Blut oder cerebrospinaler Flüssigkeit verzeichnet wird, ohne aber einwandfrei zu sein, so findet man, daß die postiven Ergebnisse nur einen geringen Prozentsatz bilden, gegenüber der großen Zahl der negativen. Man kann aber an Hand der Literaturangaben diese positiven Ergebnisse nicht ganz ablehnen. Merkwürdig ist, daß die positiven Resultate sich nur auf einzelne nicht besonders große Versuchsserien, die von bestimmten Autoren unternommen wurden, beschränken, während die negativen Angaben von einer großen Zahl von Autoren gemacht werden und sich auf ausgedehnte Versuchsserien beziehen. Merkwürdig ist auch die Tatsache, daß für die Verschiedenheit der Resultate weder die Verschiedenheit des Herpes, noch die verschiedene Technik des Virusnachweises verantwortlich gemacht werden kann.

Man hat öfters versucht, durch den Nachweis des Herpesvirus bei infizierten Kaninchen die Glaubwürdigkeit der positiven Befunde beim Menschen zu stützen. Es ist allerdings gelungen, Herpesvirus im Kaninchenblute (Doerr und Schnabel, Luger und Lauda, Silberstern, K. Schmidt, Minami und Ehara, Gildemeister und Heuer, Zacano) und im Kaninchenliquor (Mariani, Flexner und Amoß, Minami

und Ehara) nachzuweisen, jedoch nur selten und nicht so regelmäßig, wie es nach den Behauptungen von Minami und Ehara scheinen könnte. Vor allem ist der positive Nachweis im Blute und Liquor nur bei besonderen Arten der experimentellen Infektion und bei Verwendung bestimmter Herpesarten gelungen (K. Schmidt, Flexner und Amoß, Gildemeister und Heuer u. a.). Deswegen, weil abgesehen von solchen speziellen Bedingungen das Auftreten des Virus im Blute oder Liquor von Versuchstieren abhängt, kann man das Experiment am Kaninchen in der Frage des Vorkommens des Virus im menschlichen Blut und Liquor nicht als maßgebend betrachten.

Noch weiter auseinander gehen die Angaben über das Vorhandensein des Herpeserregers im Speichel, im Nasenschleim, Blut und Liquor von Personen, die zur Zeit der Entnahme des Untersuchungsmaterials keine herpetischen Krankheitserscheinungen (der Cornea oder der Haut) aufwiesen. Für die Versuche hat man herpesgenesende und habituelle Herpetiker in herpesfreien Intervallen gewählt, man hat aber auch in Hinsicht auf die Möglichkeit, Herpesexantheme durch unspezifische Eingriffe zu provozieren, beliebige Personen ohne Rücksicht auf eine positive oder negative Herpesvorgeschichte verwendet.

Bei Leichen von Individuen, welche vor dem Tode herpesfrei waren, sind die Untersuchungen auf Herpesvirus im Gehirn und Liquor bis jetzt negativ verlaufen (Doerr, Zdansky) mit Ausnahme der positiven Befunde bei Enzephalitis epidemica. Die Behauptung Grüters, daß sich schwaches Herpesvirus auf der normalen Bindehaut dazu veranlagter Personen findet, ist nicht einwandfrei bewiesen und wurde von anderen Autoren nicht nachkontrolliert.

Aus den Untersuchungen von Doerr und Schnabel, Schnabel, Levaditi, Harvier und Nicolau, Nicolau und Poincloux geht hervor, daß im Mundspeichel und Nasenrachensekret habitueller Herpetiker typisches Herpesvirus im herpesfreien Intervall oft vorhanden sein soll. Einwandfreie Resultate werden häufiger erzielt, wenn man die Untersuchungen des Speichels während des Herpesausschlages oder in der darauffolgenden Genesungszeit vornimmt. (Levaditi, Harvier und Nicolau, Doerr, Isaicu und Telia, Flexner und Amoß, Nicolau und Poincloux). Die ansteckende Fähigkeit des Speichels scheint in der Zwischenzeit der einzelnen Herpesschübe auch zu verschwinden.

Die Existenz von Herpesvirusträgern scheint trotz der klinischen Beobachtungen, die für das Verbleiben des Herpes virus im menschlichen Organismus im latenten Zustande sprechen, nicht

genügend bewiesen, obwohl ein Teil der herpetischen Erscheinungen auf endogene Reinfektionen zu beziehen ist. Selbst wenn man alle Daten über das Vorkommen des Herpes-Virus bei herpesfreien Personen, kritiklos gelten lassen wollte, stünde doch die Seltenheit solcher Befunde mit der Frequenz des habituellen Herpes (Schönfeld) und mit der großen Zahl der Individuen, bei welchen eine Herpeseruption durch die verschiedensten unspezifischen Einflüsse provoziert werden kann (Friedrich, Schottmüller, Naegeli, Hirsch, Breuer, Rezek, Achard, Heidig und Hof u. a.) im eklatanten Gegensatz.

Die Persistenz des Virus im Blute, im Liquor oder auch im Speichel bezw. im Nasenrachensekret würde übrigens nicht erklären, warum die Herpeseffloreszenzen bei habituellen Herpetikern oft an bestimmten und immer an der gleichen Stelle auftreten z. B. Lippen, Glutaealgegend, Hand, Fingerspitzen oder Genitale (Janowsky und Schwy, Lauda und Luger, Blaschko, Nicolau und Poincloux); ein einziger kausaler Zusammenhang ließe sich nur durch die Lokalisation der Rezidive in der Mundgegend und die dauernde Anwesenheit des Infektionsstoffes in der Mundhöhle erbringen. In der letzten Zeit sind deswegen neue Vermutungen über die endogene Entstehung der Herpesrückfälle in gewissen Hautstellen aufgetaucht. Teissier, Gastinel und Reilly denken an die Möglichkeit von Virusdepots, die in der hinteren Wurzel und hauptsächlich in den Spinalganglien liegen. Nicolau und Banciu erörtern die Hypothese, daß der Erreger von der Haut fixiert wird. Doerr nimmt an, daß das Agens ein unbelebter Stoff sein könnte, den der menschliche Organismus unter Umständen zu produzieren vermag. Es ist zu hoffen, daß spätere Forschungen in dieser Frage Klarheit bringen werden. — Erwähnenswert ist noch beim Herpes Zoster der Bericht von Lipschütz (1921), indem er behauptet, in 7 Fällen von idiopathischem Zoster, in der Nähe des Kernes der Stachelzellen kleine Körperchen beobachtet zu haben, die er als Zosterkörperchen (Einschlußkörperchen) bezeichnet.

Auch Paschen, Luger und Lauda, Marinesco und Draganesco, Simon, Cole und Kuttner berichten über ähnliche Funde solcher Gebilde.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bei Herpes die Eintrittspforte die Haut und die von außen zugänglichen Schleimhäute sind; nachgewiesen worden ist das Virus im Zentralnervensystem, in den Herpeseffloreszenzen, im Cornealgewebe, im Bindehautsekret und im Speichel. Strittig ist dagegen seine Anwesenheit im Blute und im Liquor. Vor allem ist sein Vorhandensein in den herpesfreien Intervallen zweifelhaft.

Pocken.

Der Erreger der Pocken ist ein filtrierbares Virus, das sich durch sehr große Tenazität auszeichnet. Zahlreiche Beobachtungen lehren, daß das Eindringen des Pockenvirus in den Körper nur selten durch die Haut erfolgt. Außerdem konnte man sehr oft feststellen, daß die Krankheit von Menschen übertragen wurde, die selbst noch keine Anzeichen der Variola hatten, und daß die spontane Variola sich von der Inokulation in typischer Weise unterscheidet. Würde die natürliche Ansteckung auch durch die Haut zustande kommen, so wäre nicht einzusehen, warum sie einen anderen Krankheitsverlauf als die Inokulation nimmt. Nach Friedmann und Gins kommt die Haut nicht oder nur selten bei den natürlichen Pockeninfektionen in Frage. Es steht heute außer Zweifel, daß das Pockenvirus in der Regel auf dem Wege der Schleimhaut der oberen Luftwege in den menschlichen Organismus eindringt. Zu Beginn der Erkrankung befindet sich das Virus also auf der Schleimhaut des Nasenrachenraumes. Als Übertragungsmodus kommt fast ausschließlich die Tröpfcheninfektion in Frage. Experimentell konnte das Virus auch in den Schleimhäuten gefunden werden, aber nur, wenn Affektionen derselben vorhanden waren. Diese bilden sich gelegentlich früher, meist aber gleichzeitig mit dem Pockenexanthem auf der äußeren Haut. Die Schleimhautaffektionen können auch noch bestehen, wenn bereits die Hautpusteln abgeheilt sind und Entfieberung eingetreten ist. Ihr Sitz ist die Schleimhaut des Mundes, der Nase, des Rachens, des Larynx und der Trachea. Schon 1894 gelang es Monti durch seine Versuche an der Kaninchenhornhaut den Beweis zu liefern, daß das Virus auf der Pharynx- und Larynxschleimhaut zu finden ist. Bestätigt wurde seine Angabe besonders durch die Untersuchungen von Gins und Friedmann. Diese beiden Autoren konnten auch in einigen Fällen die Beobachtung machen, daß noch 4 Wochen nach der Entfieberung virushaltige Naseneffloreszenzen vorhanden sein können, daß aber vor dem Auftreten der Effloreszenzen der Erreger auf der Schleimhaut der oberen Luftwege nicht nachzuweisen ist.

Wie schon aus der Erfahrung bekannt und jetzt experimentell bewiesen, befindet sich das Pockenvirus in dem Pustelinhalt und zwar von der Entstehung an bis zur völligen Abheilung derselben (Pockenblaseninhalt, auf die Kaninchenhornhaut verimpft, ruft bei diesen typische Pustelbildung hervor). In dem Epithel der Pockenpusteln findet man auch die sog. Guarnerischen Körperchen. Es sind dies rundliche mit Kernfarbstoffen sich färbende Zelleinschlüsse in der Nachbarschaft des Kernes, die früher als die

Variolaerreger angesehen wurden, jetzt als bloße Reaktionsprodukte der Zellen gelten.

Die Pockenpusteln und die Schleimhauteffloreszenzen sind aber nicht der einzige Sitz der Erreger. So konnte man in großen Epidemien zahlreiche Fälle von Pockenkrankheit beobachten, ohne daß es dabei zu einer Beteiligung der Haut kam (Variola sine exanthemate). Zülzer gelang es, als erstem schon 1874, Affen durch Einspritzen von Blut Pockenkranker zu infizieren. Roger und Weil konnten dies bestätigen, während Monti bei Verimpfung von Herzblut einer Pockenleiche auf Kaninchenhornhaut zu keinem positiven Resultat kam. Auch die Versuche, die Councilman, Macgraath und Brinkenhof anstellten, verliefen meist negativ. Nur in einem Fall von Purpura-variolosa gelang ihnen die Übertragung der Krankheit durch Verimpfung von Blut. Auch v. Prowazek hat mit Impfungen von Blut aus konfluierenden und haemorrhagischen Pocken meist nur negative oder zweifelhafte Resultate erzielt. Nach Prowazek befindet sich das Pockenvirus nur in kleinen Mengen im Blut, um bald von den Zellen aufgenommen zu werden. Daß sich Pockenvirus aber sicher im Blute befindet, geht auch aus den Experimenten von Kyrle und Morawitz hervor (1917). Diesen gelang es, die verwendeten Affen mit Blut aus jedem beliebigen Stadium der Krankheit zu infizieren.

Zur Lösung der Frage, ob nach kutaner Impfung im Menschen eine Verbreitung des Virus im Organismus stattfindet, wurden folgende Versuche gemacht: Reiter (1872) und Pfeiffer (1845) haben 18 bezw. 7 Tage nach der Vaczination Blut mit Erfolg verimpft; Hiller dagegen sind derartige Übertragungsversuche nicht gelungen, und Paschen (1910) der Achseldrüsen und Femurmark auf Pockenvirus untersuchte, mußte sich mit einem negativen Resultat zufrieden geben. Aus diesen Experimenten geht hervor, daß die Verbreitung des Erregers im Organismus nach der Vaczination nicht so sicher ist wie bei Spontanpocken. Daß sie aber möglich ist, läßt sich durch die Beobachtung einiger Fälle von Nebenpocken und generalisierter Vakzination annehmen.

Auch Woodwill vertrat schon gegen Jenner die Ansicht, daß eine allgemeine Verbreitung des Virus möglich ist. Der Umstand, daß die regionären Lymphdrüsen nach der Vaczination anschwellen und daß auch regelmäßig eine Milzschwellung eintritt (Gins), sprechen gegen eine streng lokalisierte Wirkung der Vakzine und mehr für eine Verbreitung im Organismus. Neuere Experimente sprechen klar für eine Generalisierung des Vakz.-Virus, so beobachteten Uhlenhut und Bieber bei Rindern und intravenöser und kutaner Vakzination nach fast regelmäßig

7—16 Tagen rote Flecken, Papeln und Pusteln am Maul und dessen Umgebung. Interessant sind noch die Ergebnisse, die Watanaba durch intravenöse Impfung von Kaninchen erzielte. Nachdem das Virus in den ersten Tagen verschwand, konnte man es zwischen 4. und 9. Tage in Haut, Schleimhaut und inneren Organen wie Milz, Leber und Nieren wieder nachweisen.

Was die Frage anbelangt, ob sich das Pockenvirus auch in der menschlichen Milz, Niere und Leber findet, so ist darüber noch kein abschließendes Urteil möglich. Nach den Berichten von Monti, Prowazek, Arragão, Ungermann und Zülzer muß man damit rechnen, daß diese Organe wenigstens zu gewissen Zeiten frei von Pockenvirus sind, da die von den genannten Autoren angestellten Versuche nur sehr zweifelhaft oder völlig negativ verliefen. Durch seine Versuche an der Kaninchenhornhaut konnte Monti 1894 den Beweis erbringen, daß sich Virus gelegentlich auch in den Lungen, Hoden oder Knochenmark befinden kann, was auch von Gins und Friedmann (1914) behauptet wird. Nachdem Lucksch und Bastiaanse auf das Auftreten von Enzephalitis nach Pockenimpfung aufmerksam gemacht hatten, versuchten sie das Virus im Hirn von Kindern, die an postvakzinaler Enzephalitis gestorben waren, nachzuweisen. Im Gegensatz zu Turnbull und Mc Intosh, denen es neuerdings gelungen ist, das Virus im Gehirn zu finden, haben die Forschungen von Lucksch und Bastiaanse negative Ergebnisse zur Folge gehabt.

Von den Exkreten kann außer dem virushaltigen Sputum natürlich auch der Nasenschleim den Erreger beherbergen, und Scott konnte ihn in diesem nach 23 bis 31 Tagen nach Verschwinden der Hauterscheinungen mit Hilfe des Paul'schen Verfahren, nachweisen. Ungermann und Zülzer haben ferner Versuche mit Urin angestellt; im Gegensatz zu Pfeiffer, der Urin Pockenkranker für virushaltig hält, konnten Ungermann und Zülzer durch den Cornealversuch am Kaninchen kein Virus im Urin nachweisen. Außer dem Urin hält Pfeiffer die Tränenflüssigkeit für virushaltig, was aber noch keine Bestätigung gefunden hat. Über das Vorhandensein von Virus im Stuhl liegen noch keine Untersuchungen vor.

Die lange Haltbarkeit des Virus läßt sich aus einigen, wenn auch seltenen Fällen von Impfblatternrezidiven erkennen. Meder hat z. B. noch 33 bis 44 Tage nach der Impfung wieder Pusteln im Bereich der Impfstellen entstehen sehen. Am virulentesten ist der Pockenpustelinhalt, wenn die Effloreszenzen aus dem vaesiculären in das pustulöse Stadium übergehen. Aber auch

völlig eingetrocknete Krusten und schon abfallende Borken in der Rekonvaleszenz sind noch ansteckungsfähig.

Aus dem Obigen ist zu entnehmen, daß bei den Pocken die Eintrittspforte die oberen Luftwege sind. Das Virus ist in denselben enthalten, aber nicht vor dem Auftreten der Effloreszenzen. Sonst ist der Erreger in den Pockenpusteln der Haut zu finden. Der Nachweis im Blute gelingt nicht immer. Die Untersuchungen auf Pockenvirus in den Organen wie Milz, Leber, Nieren haben keinen stichhaltigen Beweis geliefert. Lungen, Hoden, Knochenmark und Gehirn können auch virushaltig sein. Unter Umständen ist der Infektionsstoff noch in der Rekonvaleszenz im Nasenschleim und in den schon abfallenden Borken vorhanden.

Masern.

Der Erreger der Masern ist unbekannt. Alle kulturellen Blutuntersuchungen verliefen negativ. Hectoen brachte das bei Masernkranken aus der Vene entnommene Blut in Ascitesflüssigkeit und konnte in dieser nach eintägigem Stehen im Brutschrank Bakterien nicht nachweisen; diese Flüssigkeit jedoch auf einen gesunden Menschen, welcher die Masern noch nicht durchgemacht hatte, übertragen, erzeugte bei dem Geimpften typische Masern. Mit diesem Versuch konnte Hectoen zugleich bestätigen, was Home und später andere Forscher schon vor langer Zeit bewiesen hatten, daß das Masernvirus während der Krankheit im Blute vorhanden ist.

Die Übertragung der Masern erfolgt durch direkte Berührung des Kranken mit gesunden Personen. Ob die Luft das Virus, ohne daß eine Berührung stattfindet, übertragen kann, ist fraglich (Grancher), aber nicht ausgeschlossen. Der Erreger findet sich schon vor Ausbruch des Exanthems beim Masernkranken, auch wenn intensivere Krankheitserscheinungen fehlen, und so ist die Gelegenheit gegeben, denselben auf alle möglichen Personen zu übertragen. Der Grund für die größere Ausbreitung der Krankheit im Herbst, Winter und Frühjahr liegt ohne Zweifel in den Witterungsverhältnissen, die Katarrhe des Respirationstraktus hervorrufen und hierdurch das Eindringen und Haften des Masernerregers befördern.

Außer im Blute befindet sich der Infektionsstoff auch im Sekret der Augen, Nase, Mundschleimhaut, im Sputum und in den Epidermisschuppen der Haut. Im Stadium der Desquamation scheint nach den Untersuchungen von Mayr derselbe nicht mehr in lebensfähigem und infektiösem Zustande vorhanden zu sein. Die Frage, ob sich der Erreger bei gesunden Trägern befindet, ist noch nicht genügend geklärt. Die meisten Autoren, vor allem

Mayr sind dagegen, andere aber (G r a n c h e r) sind gegenteiliger Ansicht und nehmen an, daß die meisten Epidemien von derartigen Zwischenträgern weiterverbreitet werden.

Die Ansteckungsgefahr dauert, solange Krankheitssymptome vorhanden sind, also 3—5 Tage vor Ausbruch des Exanthems. Besonders während des Podromal- und Inkubationsstadiums ist sie sehr groß. Im Gegensatz zu Scharlach scheinen die Hautschuppen, die während der Rekonvaleszenz abgestoßen werden, meist nicht mehr den Keim im virulenten Zustande zu enthalten.

Einmaliges Überstehen der Masern erzeugt für gewöhnlich eine Immunität für das ganze Leben, jedoch gibt es sicherlich auch Fälle, wo Menschen 2 oder sogar 3 mal von Masern befallen werden. Und zwar können zwischen den einzelnen Erkrankungen entweder nur ein paar Tage, Wochen oder auch Monate und Jahre liegen. Im ersten Falle, wo zwischen der ersten und Neuinfektion nur Tage liegen, und man von einem Rezidiv spricht, erfolgt jedenfalls die Reinfektion nicht durch Ansteckung von außen, durch andere Kranke, sondern durch Autoinfektion; tritt aber die 2. Erkrankung später ein, so muß der Keim eines anderen Patienten die Ursache der Erkrankung abgegeben haben.

In den von R o l l y bearbeiteten Material von 796 Fällen der Leipziger Mediz. Klinik und 210 Fälle der Heidelberger Kinder- und Poliklinik wurde in den Krankengeschichten nicht selten von Patienten angegeben, daß sie schon einmal, fast immer vor Jahren die Masern überstanden hatten. Diese Fälle entbehren aber meist die Kontrolle, weswegen Rolly sie nicht ohne weiteres annehmen will. Er behauptet jedoch, dreimal Rezidive nach überstandenen Masern beobachtet zu haben. In dem einen Fall erschien das Exanthem als Rezidiv 11 Tage, im zweiten 25 und im dritten Fall 13 Tage nach dem Ausbruch des ersten Ausschlages. In sämtlichen drei Fällen will er die erste und die zweite Erkrankung klinisch beobachtet haben und bestreitet jeden Fehler bezgl. der Diagnose. Der Rückfall verlief in den drei Fällen günstig, ohne Komplikation, nur in dem einen kam nach dem Rezidiv als neue Infektion Scharlach hinzu.

Einen Einfluß der vorhergegangenen Masern auf das Rezidiv sah er nicht, die Neuerkrankung gestaltete sich fast so, als ob die erste nicht da gewesen wäre. In der Literatur wird noch angegeben, daß das Rezidiv einen umso schwereren Verlauf gewöhnlich nehme, je milder die erste Erkrankung gewesen wäre.

Bei den Masern ist folgendes hervorzuheben: Die Eingangspforte bilden die oberen Luftwege. Das Virus ist sowohl im Prodromalstadium wie auch während der Fieberperiode im Blute vorhanden, nicht aber nach der Desquamation und Entfieberung.

Der Erreger befindet sich außer im Blut im Sekret der Augen, der Nase, in der Mundschleimhaut und im Sputum, ebenso in den Epidermisschuppen. Nach der Entfieberung sind diese nicht mehr infektiös.

Gelbfieber.

Der Erreger des Gelbfiebers ist noch nicht bekannt. Das Auftreten der Krankheit ist an das Vorhandensein der Stégomyia fasciata (Aedes aegypti), einer Stechmücke von bräunlicher Färbung mit gestreiften Beinen, gebunden. Diese und zwar nur die Weibchen infizieren sich durch Saugen des Blutes Gelbfieberkranker, das aber nur während der ersten 3 Tage infektiös ist. Erst nach Ablauf von 13 Tagen, d. h. nach vollendeter Entwicklung des Erregers im Moskito, wird die Krankheit durch einen Stich weiter übertragen. Übertragung direkt von Mensch zu Mensch kommt nie vor. Noguchi entdeckte 1918 die Leptospira icterogenes und hielt sie für den Erreger des Gelbfiebers. Nach neuen Untersuchungen in Westafrika und Brasilien hat man ersehen, daß diese Behauptungen Noguchis nicht zutreffen. Wahrscheinlich handelt es sich bei den Spirochaeten um den Erreger der Weil'schen Krankheit. Kuczynski gelang es aus infizierten Affen den Bazillus hepato-dystrophicans zu züchten, wahrscheinlich ist aber dieser Bazillus mit dem Bacterium renale cuniculi, das von Manteufel und Herzberg beschrieben wurde, identisch. Das Bact. renale cuniculi kommt auch in den Nieren normaler Kaninchen vor. Nach den Ergebnissen der Gelbfieberkommission, die 1925—1929 in Lagos arbeitete, und der es gelang, gelbfieberempfängliche Tiere zu finden, handelt es sich bei dem Erreger des Gelbfiebers um ein unsichtbares, filtrierbares Virus. Die Annahme Reeds, daß es sich um ein filtrierbares Virus handelt, konnte nämlich durch die Untersuchungen in den letzten Jahren bestätigt werden. Das Virus läßt sich sowohl in den Organen infizierter Affen als auch in den übertragenden Mücken nachweisen. Die infizierten Affen bleiben bis zu ihrem Tode infektiös, beim Menschen findet sich der Virus nur in den ersten drei Tagen in den Organen und im Blut. Während dieser Zeit kreist der Erreger im Körper der Kranken und ruft schwere Schädigungen der Leber und Nieren hervor, was zur Gelbsucht und Albuminurie führt.

Die Übertragung von Mensch zu Mensch gelang zuerst Parker und zwar spritzte er Blut, das durch Chamberlandfilter gegangen war, einem anderen Menschen ein. Durch Verimpfung von 0,0001 g Leberbrei auf Affen konnte ebenfalls der Beweis erbracht werden, daß auch die Leber virushaltig ist. Die zu diesem

Versuch benützten Affen verendeten 4 bis 5 Tage nach Injektion des Leberbreies. In der Leber der gelbfieberkranken Affen waren eigenartige Veränderungen an den Zellkernen zu erkennen. Diese Veränderungen haben eine große Ähnlichkeit mit jenen, die den Herpes Zoster, Varicellen und andere verwandte Krankheiten an den Zellkernen erzeugen (Margarinos Torres). Torres bezeichnet sie als intranucleäre Inklusionen. Über das Wesen dieser Einschlüsse ist noch nichts näheres bekannt. Nach Torres muß man damit rechnen, daß zwischen dem Erreger und diesen Einschlußkörperchen Zusammenhänge bestehen. Es kann sich dabei z. B. um besondere Stoffe handeln, die vom Erreger abgelagert wurden oder um Wachstumsformen des Agens selbst. Was das Vorkommen dieser intranucleären Inklusionen in den Zellen der menschlichen Leber betrifft, so ist darüber wenig bekannt. Hoffmann konnte sie aber einmal darin feststellen.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß beim Gelbfieber das Virus durch die Haut eindringt und daß dasselbe sich im Blute und in den Organen während der ersten Tage der Erkrankung befindet. — Der Hauptsitz des Infektionsstoffes ist die Leber.

Zusammenfassung.

Da es der Zweck dieser Arbeit war, eine vergleichende Darstellung der durch filtrierbare Vira bedingten Krankheiten bezgl. des Verhaltens des Virus im menschlichen Körper zu geben, möchte ich nun die sich ergebenden Schlüsse ziehen. — Es soll versucht werden, auf Grund einiger Eigenschaften der Vira die Erkrankungen in Gruppen mit gemeinsamen Merkmalen einzuteilen und dies tabellarisch darzustellen. Dabei werden nur die Eigenschaften berücksichtigt, welche als Unterscheidungsmerkmale wichtig sind.

Meines Erachtens war es zweckmäßig, in diesem Sinne folgende Gesichtspunkte zu berücksichtigen:

I. Eintrittspforte des Virus,
II. Ob der Erreger einen Zwischenträger benötigt oder nicht.
III. Hauptlokalisation der pathologischen Veränderungen im menschlichen Körper.

Ich habe diese 3 Merkmale u. a. der Viruskrankheiten gewählt, da sie auch für die anderen Infektionskrankheiten die Grundlage der meisten Einteilungen bilden, andererseits stellen sie immer konstante Vergleichsmomente der einzelnen Erkrankungen dar.

Tabelle.

Krankheiten	Eintrittstelle Haut	Schleimhäute	Zwischenträger	Hauptlokalisationen
Fleckfieber	+		+	Gefäße
Rocky Mountains-Fieber,	+		+	„
Tsutsugamushi,	+		+	„
Dengue,	+		+	„
Pappatacifieber,	+		+	Blut
Quintana,	+		+	?
Enzephalitis,		+		Nerven
Lyssa,	+		+	„
Herpes,		+		Haut, Nerven
Poliomyelitis,		+		„
Masern,		+		Haut
Pocken,		+	+	„
Gelbfieber.	+		+	Leber

An Hand obiger Tabelle lassen sich folgende Gruppen aufstellen:

I.

Erkrankungen, die für ihre Entstehung die Anwesenheit eines Zwischenträgers benötigen:

1. Fleckfieber
2. Fünftagefieber
3. Dengue
4. Pappatacifieber
5. Rocky Mountains Fieber
6. Tsutsugamushi (Japanisches Überschwemmungsfieber).

II.

Neurotrope Erkrankungen.

7. Enzephalitis lethargica
8. Poliomyelitis
9. Lyssa
10. Herpes.

III.

Erkrankungen, die mit akutem Exanthem einhergehen.

11. Pocken
12. Masern.

IV.

Viscerotrope Erkrankungen.

13. Gelbfieber.

Diese Einteilung möchte ich im Folgenden kurz erläutern.

Die erste der gebildeten Gruppen von Krankheiten ist durch die Anwesenheit eines Zwischenträgers, sowie durch das Eindringen des Erregers in den Körper durch die Haut und durch Hauptlokalisation an den Gefäßen gekennzeichnet.

Die zweite Gruppe besitzt eine ausgesprochene Neurotropie oder besser gesagt eine Vorliebe für die aus dem Ektoderm stammenden Gebilde.

Die dritte Gruppe zeigt als Eintrittstelle des Erregers die Schleimhäute und als vorwiegendes Symptom das Exanthem.

Das Gelbfieber habe ich als besondere Gruppe angeführt, da es zwar die Charakteristika der I. Gruppe trägt, als Hauptlokalisation aber die Leber hat.

Diese kurze Darstellung soll einen Überblick über die heutigen Ansichten in Bezug auf die pathogenetischen Vorgänge bei einem so wichtigen Teil der Infektionskrankheiten, wie es die Viruserkrankungen sind, geben unter besonderer Beachtung der Charakteristika in den von mir gebildeten Gruppen.

Schrifttum.

Bastai u. Busacca: Über die Anwesenheit des Herpesvirus im Blute der Herpeskranken während der Eruptionszeit und im latenten Zustand während der Zwischenperioden. Kl. Wo. S. 442, 1924.

Beaurepaire-Arragão, H.: Relatorio a repeito de algunas pesquizas sobre a febre amarella. — Inst. Osw. Cruz Nr. 2, S. 23, 1928.

Blanc, Caminopetros u. Manoussakis: Quelques recherches experim. sur la dengue. 1929, Bd. 2, S. 174. — C. R. Ac. Sci.

Blanc u. Caminopetros: Reaction de la cornee vis a vis del' infection experimentale du nevraxe par le virus de l'herpes et de la vaccine. C. .R. Ac. Sci. 1923, T 177, p. 1340.

Bürger: Aetiologie und Prophylaxe der Masern. M. M. W. 1928, S. 481.

Busson: Wien. Klin. Wschr., S. 789 und 1134.

Caronia: Ricerche sulla etiologia del morbillo. Pediatria 1923, p. 801, Ref. Zbl. f. d. ges. Hyg., Bd. 6, S. 451.

— Nochmals über die Aetiologie der Masern. D. M. W. 1924, S. 712.

— Aetiologie und Prophylaxe der Masern. Erg. d. inn. Medizin, 1927, Vol. 89, p. 1206.

Caronia und Sidonia: Ricerche sulla etiologia delle rabbia. Nota prev. Pediat. 1924, Vol. 32, p. 817, Ref. Zbl. f. d. ges. Hyg. 1925, Bd. 10, S. 365.

Couvy, L.: Etiologie de la fiévre a phlebotomus. Bull. soc., path. exot. 1921, Bd. 14.

— Deux epidemies de dengue à Beyrouth. (1920/21) Ann. Pasteur 1922, Band 36, S. 851.

Chandler u. Rice: Observations on the etiology of Dengue fever. Am. Journ. of. trop. med. 1923, Bd. 3, S. 233.

Doerr u. Schnabel, A.: Das Virus des Herpes febrilis und seine Beziehungen zum Virus der Enzephalitis epidemica. Ztschr. f. Hyg. 1924, Bd. 102, S. 1.

Economo, v.: Die Enzephalitis lethargica, Wien 1929.

Fonseca, Filho da: Estado actual da questao da etiologia da febre amarella. Sciencia Medica, 1928, Bd. 6, S. 162.

Gildemeister, E. u. Heuer, G.: Über den Nachweis des Vaccinevirus im Blute nach kutaner Impfung. — Zbl. f. Bakteriol. T. Orig. 1928, Bd. 105, S. 86—94.

Gins, H. H.: Neuere Gesichtspunkte zur Epidemiologie der Pocken. — Ztschr. f. Hyg. u. Inf. Krank. 1924, Bd. 103.

Goodpasture, E. W.: Cellular inclusions and the etiology of virus diseases. A. of Path. 1929, Vol. 7, p. 114/132.

— Spontaneus encephalitis in rabbits. J. of inf. dis. 1924, Bd. 34, S. 428.

Greenfield, J. G.: The pathology of epidermic encephalitis. Br. m. J. 1927, S. 535.

Guiteras, J.: Expedicion al Africa y estudios de fiebre amarilla. — Rev. Med. y Cir. Habana 1921, Bd. 24, S. 95.

Grüter, Wilh.: Das Herpes Virus. Seine aetiologische und klinische Bedeutung. — M. m. W., 1924, S. 1058.
— Zur Ätiologie der Impetigo contagiosa und andere herpetische Erkrankungen. — Ber. über die 44. Zusammenkunft d. D. ophtal. Ges. Heidelberg.
— Die Verbreitung des Herpes Virus im Tierkörper und seine Bedeutung für das Problem der sympathischen Ophtalmie. A. f. Augenkl. 1926, Bd. 95, S. 180.
Heist, G. D., Solis-Cohen, M. and Kolmer: Studies in epidemic poliomyelitis the isolation and cultivation of the globoid bodies. — J. of inf. dis. 1918, Bd. 22, S. 169.
Hurst, E. Weston: The neurotropic virus diseases. Lister Inst. London, Lancet 1935, II. S. 697 bis 702.
Hyde Roscoe, R.: An interpretation of the filtrable viruses. (Dep. of Filt. Viruses, School of Hyg. a. Public. Health. John-Hopkins Univ. Baltimore.) Amer. J. Hyg. 21, 472, 481, 1935.
Kawamura: Handbuch d. path. Mikroorganismen, Bd. 8.
Landsteiner, K. u. Levaditi, C.: et Pastia C. Recherches du virus dan les organes d'un enfant atteint de poliomyelite aigue C. R. Ac. Sci. Bd. 152, 1701.
Lauda und Luger, A.: Klinik und Aetiologie der herpetischen Manifestationen. — Erg. d. inn. Med. 1926, Bd. 30, S. 377.
Lipschütz, B.: Die Beziehungen zwischen Zoster und Varizellen. — Zbl. f. Haut- u. Geschl. Kr. — 1927, Bd. 21, S. 673.
Levaditi, C.: Nouvelles recherches sur l'etiologie de l' encephalite epidemique dans ses rapports avec l' herpes. — Paris med. 1925. 15. Jahrg. S. 573.
Manoussakis, E.: Recherches etiologiques sur la dengue. Presse med. 1928, S. 458.
Parker, R. R.: Am. J. of trop. med. 1923, Vol. 3, S. 39.
Rocha-Lima da: Die Aetiologie des Fleckfiebers. Lubarsch-Ostertag — Erg. d. allg. Path. 1919, Jahrg. 1919.
Schittenhelm: Über das sog. wolhynische oder Fünftagefieber. — D. m. W. 1917, Nr. 41.
Spencer, R. R.: Monthly. Rep. of Spotted Fever. Lab. Juli 1927.
Torres, C. M.: Alteracoes nucleares das celulas do figado nas infecoes do Macacus rhesus e M. Cynomalgus pelo virus da febre amarella. Mem. Inst. Osw. Cruz 1928. Suppl. Nr. 2, S. 55.
— Sobre a importancia no diagnostico post mortem da febre amarella das lesoes microscopicas descriptas por da R. Lima e por Hoffmann. — Mem. Inst. Osw. Cruz 1926, Bd. 19, H. 1.
Weil und Felix: Über die Bedingungen der Agglulininbildung durch das Fleckfiebervirus. W. Kl. W., 1920, S. 655.
— Über die Beziehungen der Fleckfieberagglutination zum Fleckfiebererreger. Ztschr. f. J. Forsch. — 1921, Bd. 31, S. 457.
Whittingham, H. E.: The Etiology of Phlebotomus fever Journ. of Roy Arm. Med. Corps. 1925, Bd. 44, S. 196.
Wolbach u. Todd: Notes zur l'etiologie et l'anatomie pathologique du Typhus exanthematique au Mexique. — Ann. Pasteur 1920, T. 34, p. 153.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse der Arbeit Herrn Oberarzt Dr. Höring für die Überlassung des Themas, sowie für gütig erteilte Ratschläge meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 25. April 1911 wurde ich als Sohn des Plantagenbesitzers Abelardo Funes in Chinameca (Departement San Miguel) geboren. Nach dem Besuch der Elementarschule in meiner Heimatstadt, legte ich im Instituto Nacional Central zu San Salvador die Reifeprüfung im November 1928 ab. Im Jahre 1929 begann ich das Medizinstudium an der Universität in Straßburg, die ich nach 4 Jahren wieder verließ. Die 4 Jahresprüfungen wurden mir in Deutschland, wo ich mein Studium an der Universität München fortsetzte, als Physikum angerechnet. Im Wintersemester 1936/37 legte ich das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ab.

René Funes.